

REFERENCEPROGRAM  
for unipolar depression hos voksne

2007

# Referenceprogram for unipolar depression hos voksne

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer - Sfr

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

© Sundhedsstyrelsen, 2007

Emneord: referenceprogram; unipolar; depression

Sprog: Dansk

Kategori: Anbefalinger

Version: 1.0

Versionsdato: november 2007

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7676-573-6

ISBN trykt udgave: 978-87-7676-574-3

Format: pdf

Yderligere eksemplarer kan hentes fra hjemmesiden [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

Pris: 0 kr., dog betales ekspeditionsgebyr

Tryk: Scanprint

Trykt på miljøcertificeret papir

# Forord

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) blev oprettet i 2000 af Dansk Medicinsk Selskab på opfordring af Sundhedsstyrelsen med henblik på at støtte udarbejdelsen af evidensbaserede referenceprogrammer. Sekretariatet blev overført til Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV) 1. januar 2004 og er pr. 1. januar 2006 overgået til Sundhedsstyrelsens Enhed for Planlægning.

Dette referenceprogram er udarbejdet fra efteråret 2005 under forsæde af ledende overlæge, professor, dr.med. Poul Videbech, Århus Universitetshospital, Risskov. Formålet med referenceprogrammet er at sammenfatte og stille den seneste faglige viden/evidens og erfaring til rådighed for sundhedsvæsenet. Referenceprogrammet søger således at kortlægge, hvad der er ”god klinisk praksis” i patientbehandlingen, så denne viden kan indgå som pejlemærker og beslutningsstøtte i planlægning og tilrettelæggelsen af indsatsen for voksne med unipolar depression.

Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet unipolar depression hos voksne. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng. Alle medlemmer af arbejdsgruppen takkes hermed for indsatsen. Psykiatrisk Forskningsbibliotek ved Århus Universitetshospital, Risskov, takkes for hjælp til litteratursøgning.

*November 2007*

## **Lone de Neergaard**

Chef for Enhed for Planlægning, Sundhedsstyrelsen

# Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2005.

## Arbejdsgruppens medlemmer:

Ledende overlæge, professor, dr.med. **Poul Videbech**, Center for Psykiatrisk Forskning,

Århus Universitetshospital, Risskov (formand)

Afdelingssygeplejerske **Annette Bonde**, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital

Praktiserende læge, lektor **Niels Damsbo**, Institut for Sundhedstjenesteforskning – Almen Medicin,

Syddansk Universitet

Afdelingssygeplejerske **Annette Deleuran**, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet

Praktiserende speciallæge i psykiatri **Kirsten Gormsen**, Aalborg

Praktiserende læge **Marthin Holm**, Kystcentret, Egå

Sundhedsøkonom, cand.oecon. **Anne Hvenegaard**, DSI Institut for Sundhedsvæsen

Psykolog, lektor **Hans Henrik Jensen**, Afdeling for Sundhedspsykologi, Institut for

Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Overlæge, professor, dr.med. **Lars Vedel Kessing**, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet

Overlæge, ph.d. **Annette Lolk**, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital

Afdelingslæge, ph.d. **Klaus Martiny**, Psykiatrisk Forskningsenhed, Psykiatrisk Sygehus, Hillerød

Formand for Depressionsforeningen, cand.mag. **Karen Margrete Nielsen**

Ledende fysioterapeut **Lene Nyboe**, Århus Universitetshospital, Risskov

Overlæge, ph.d. **Kurt B. Stage**, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital

Specialist i klinisk psykologi, cand.psych. **Krista Nielsen Straarup**, Klinik for Mani og Depression,

De Psykiatriske Specialklinikker, Århus Universitetshospital, Risskov

Ledende overlæge, professor, dr.med. **Per Vestergaard**, De Psykiatriske Specialklinikker,

Århus Universitetshospital, Risskov

1. reservelæge, ph.d. **Torsten Meldgaard Madsen**, Center for Psykiatrisk Forskning, Århus

Universitetshospital, Risskov (faglig sekretær – *indtil oktober 2006*)

Reservelæge, ph.d.-studerende **Rikke Beese Dalby**, Center for Psykiatrisk Forskning,

Århus Universitetshospital, Risskov (faglig sekretær – *siden oktober 2006*)

## Deltagere fra Sekretariatet for Referenceprogrammer:

Lægefaglig konsulent, 1. reservelæge, ph.d., dr.med. **Jimmy Jørgensen**

Sygeplejefaglig konsulent, MPH, ph.d.-studerende **Annette de Thurah**

Specialkonsulent, cand.polit. **Lisbeth Høeg-Jensen**

# Indholdsfortegnelse

<b>Forord</b>	<b>3</b>
<b>Arbejdsgruppen</b>	<b>4</b>
<b>Indholdsfortegnelse</b>	<b>5</b>
<b>Introduktion</b>	<b>10</b>
Referenceprogrammet	10
Metode	10
Litteratur	11
<b>1 Indledning</b>	<b>17</b>
1.1 Arbejdsgruppens kommissorium	18
1.2 Afgrænsning	18
1.3 Målgruppe	18
<b>2 Forekomst og diagnostik af depression</b>	<b>19</b>
2.1 Forekomst af depression	19
2.2 Diagnostiske kriterier	19
2.3 Sværhedsgrad	20
2.4 Undergrupper inden for den unipolare depressionstilstand	21
2.4.1 Tilbagevendende (periodisk) depression	21
2.4.2 Melankoliformt (somatisk) syndrom	22
2.4.3 Kronisk depression	22
2.4.4 Dysthymi	22
2.4.5 Årstidsrelateret depression (seasonal affective disorder)	22
2.4.6 Postpartum depression (fødselsdepression)	22
2.4.7 Andre depressive tilstande	22
2.5 anbefalinger	22
<b>3 Årsager til og risikofaktorer ved unipolar depression</b>	<b>23</b>
3.1 Arv og miljø	23
3.2 Stress og andre psykosociale årsager til depression	23
3.3 Kønsforskelle ved depression	24
3.4 Strukturelle undersøgelser af hjernen	24
3.5 Funktionelle undersøgelser af hjernen	25
3.6 Neuropsykologiske fund	25
<b>4 Opsporing og risikogrupper</b>	<b>26</b>
4.1 Screeningsmetoder	26
4.2 Særlige risikogrupper	27
4.2.1 Tidligere depression og patienter med depression i familien	27
4.2.2 Hjertesygdom	27
4.2.3 Apopleksi	27
4.2.4 Smertetilstande	27
4.2.5 Diabetes mellitus	28
4.2.6 Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)	28
4.2.7 Cancer	28
4.2.8 Parkinsons sygdom	28

4.2.9	Epilepsi	28
4.2.10	Lægemiddelinduceret depression	28
4.3	Fødsel og graviditet	29
4.4	Flygtninge og indvandrere	29
4.5	Anbefalinger	29
<b>5</b>	<b>Udredning og differentialdiagnostik</b>	<b>31</b>
5.1	Psykiatrisk udredning	31
5.1.1	Psykiatrisk anamnese	31
5.1.2	Sværhedsgrad	31
5.2	Psykiatriske differentialdiagnoser og comorbiditet	31
5.2.1	Bipolar lidelse	31
5.2.2	Skizofreni og andre psykotiske tilstande	32
5.2.3	Angsttilstande	32
5.2.4	Personlighedsforstyrrelser	32
5.2.5	Misbrug	32
5.2.6	Længerevarende belastningsreaktioner	33
5.2.7	Demens	33
5.3	Somatisk udredning	33
5.4	Parakliniske undersøgelser	34
5.4.1	Laboratorieprøver	34
5.4.1	Billeddiagnostiske undersøgelser	34
5.5	Neuropsykologisk udredning	34
5.6	Anbefalinger	35
<b>6</b>	<b>Visitation til behandling</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Generelle behandlingsprincipper</b>	<b>39</b>
7.1	Behandlingsmål	39
7.2	Behandlingsadhærens	39
7.3	Pårørende og det øvrige netværk	40
7.4	Livstilsfaktorer	41
7.5	Generelt om undersøgelser af behandlingseffekt	41
7.6	Anbefalinger	42
<b>8</b>	<b>Farmakologisk behandling af aktuelle episoder</b>	<b>43</b>
8.1	Opdeling af antidepressiva	43
8.2	Effekt og valg af antidepressiva	43
8.2.1	Depression af let grad	44
8.2.2	Depression af moderat grad	44
8.2.3	Depression af svær grad	45
8.3	Depression med psykotiske symptomer	46
8.4	Dysthymi	46
8.5	Hvor længe skal man afvente effekt?	46
8.6	Ved manglende effekt af antidepressiva	48
8.7	Vedligeholdelsesbehandling	48
8.8	Bivirkninger	49
8.9	Suicidalrisiko ved anvendelse af antidepressiv medicin	49
8.10	Andre former for medicinsk behandling (fiskeolie, folinsyre og perikon)	49
8.11	Anbefalinger	50

<b>9</b>	<b>Medikamentel behandling af særlige grupper</b>	<b>51</b>
9.1	Behandling af gravide og ammende med antidepressiv medicin	51
9.1.1	Graviditet	51
9.1.2	Anbefalinger vedrørende graviditet og fødsel	52
9.1.3	Amning	53
9.1.4	Anbefalinger vedrørende amning	54
9.2	Behandling af ældre med antidepressiv medicin	54
9.3	Patienter med demens	55
9.4	Patienter med somatisk sygdom	55
9.5	Patienter med personlighedsforstyrrelse	55
9.6	Anbefalinger vedrørende øvrige grupper	56
<b>10</b>	<b>Farmakologisk langtidsbehandling</b>	<b>57</b>
10.1	Effekten af langtidsbehandling med antidepressiv medicin	57
10.2	Valg af præparat og dosis	58
10.3	Effekt af forskellige typer antidepressiv medicin	58
10.4	Langtidsbehandling hos patienter med få eller mange depressive episoder	59
10.5	Effekt af lithium og antidepressiv medicin versus antidepressiv medicin alene	59
10.6	Ophørssymptomer ved antidepressiva	60
10.1	Anbefalinger	61
<b>11</b>	<b>Psykologisk og kombineret behandling</b>	<b>62</b>
11.1	Psykologiske og psykosociale behandlingsformer ved depression	62
11.1.1	Psykodynamisk korttidsterapi	62
11.1.2	Interpersonel terapi	62
11.1.3	Kognitiv adfærdsterapi	63
11.1.4	Parfokuseret terapi	63
11.1.5	Problemløsningsterapi	63
11.1.6	Counselling (psykologisk rådgivning)	64
11.1.7	Computerbaseret kognitiv terapi	64
11.1.8	Mindfulness-træning (opmærksomhedstræning)	64
11.1.9	Formaliseret psykoedukation	64
11.1.10	Miljøterapi	64
11.2	Evidensen for psykologisk behandling ved depression af let til moderat grad	65
11.2.1	Resumé og anbefalinger	66
11.3	Psykologisk behandling versus medicinsk behandling	66
11.3.1	Resumé og anbefalinger	67
11.4	Kombinationsbehandling	67
11.4.1	Den akutte episode	67
11.4.2	Forebyggende effekt	68
11.4.3	Resumé og anbefalinger	68
11.5	Patientkarakteristika og behandlingseffekt	69
11.5.1	Ældre og depression	69
11.5.2	Personlighedstype og depression	69
11.5.3	Personlighedsforstyrrelse og depression	69
11.5.4	Traumer og depression	69
11.5.5	Anbefalinger	69

<b>12 ECT og andre former for behandling</b>	<b>71</b>
12.1 ECT-behandling	71
12.1.1 Effekten af ECT	71
12.1.2 Bivirkninger ved ECT	72
12.1.3 Strukturelle hjerneforandringer efter ECT	72
12.1.4 Betydningen af elektrodeplacering for virkninger og bivirkninger	72
12.1.5 ECT ved andre former for depression	73
12.1.6 ECT af ældre	73
12.1.7 ECT ved graviditet	73
12.1.8 ECT ved samtidig somatisk sygdom	73
12.1.9 Kontraindikationer	73
12.1.10 ECT versus rTMS	73
12.1.11 Recidiv	73
12.1.12 Vedligeholdelsesbehandling	73
12.1.13 Anbefalinger vedrørende ECT-behandling	74
12.3 Fysisk træning	75
12.4 Søvndeprivation	75
12.5 Lysbehandling	76
12.6 Akupunktur	76
12.7 Anbefalinger vedrørende øvrige behandlingsmetoder	77
<b>13 Organisation</b>	<b>78</b>
13.1 Den praktiserende læges rolle	78
13.2 Stepped care	78
13.3 Shared care	79
13.4 Den praktiserende psykiaters rolle	80
13.5 Samarbejdet mellem praktiserende læger og praktiserende psykologer	80
13.6 Specialiserede klinikker for patienter med affektive lidelser	81
13.7 Daghospitalsbehandling	82
13.8 Specialiserede sengeafdelinger	82
13.9 Diagnostik og behandling af ældre patienter	83
<b>14 Sundhedsøkonomi</b>	<b>84</b>
14.1 Formål	84
14.2 Den sundhedsøkonomiske evaluering	84
14.3 Omkostninger ved depression	85
14.4 Cost-of-illness-analyse af unipolar depression	86
14.5 Cost-effectiveness-analyser af forskellige former for depressionsbehandling	87
14.5.1 Farmakologisk behandling	87
14.5.2 Psykologisk og kombineret behandling	87
14.6 Organisering af behandlingen	89
14.7 Screening	90
14.8 Sammenfatning	90



<b>15 Forskning</b>	<b>92</b>
15.1 Translational forskning	92
15.2 Diagnostik	92
15.3 Organisation	92
15.4 Behandlingsformer	93
15.4.1 Farmakologisk behandling	93
15.4.2 Psykologisk og kombineret behandling	93
15.4.3 ECT og andre former for behandling	94
15.4.4 Sygepleje	94
<b>Stikordsregister</b>	<b>99</b>
<b>Litteraturliste</b>	<b>103</b>
<b>Appendiks A – Præsentation af rapporter fra NICE, SBU og EMTV</b>	<b>126</b>
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	126
Statens Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU)	126
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV)	127
<b>Appendiks B – Litteratursøgning</b>	<b>129</b>
<b>Appendiks C – Hamiltons Depressionsskala</b>	<b>130</b>
Manual til HAM-D <sub>17</sub>	131
<b>Appendiks D - Depressionsspørgeskemaet (MDI)</b>	<b>134</b>
Scoringsnøgle til Depressionsspørgeskemaet (MDI)	135
Scoringsinstruks til Depressionsspørgeskemaet (MDI)	136
<b>Appendiks E - WHO-5 Trivselsindeks (1999-version)</b>	<b>137</b>
Fortolkning af WHO-5 Trivselsindeks (1999-version)	138

# Introduktion

Referenceprogrammet er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) under Sundhedsstyrelsen. Arbejdsgruppen holdt sit første møde i september 2005 og er tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært psykiatere og psykologer fra universitets- og centralsygehuse og fra primærsektoren. Arbejdsgruppens medlemmer har desuden forskellig geografisk baggrund.

Titlen på referenceprogrammet er *Referenceprogram for unipolar depression hos voksne*, selvom unipolar depression ikke er en diagnose i *International Classification of Diseases (ICD-10)*. Med brugen af betegnelsen "unipolar depression" ønsker arbejdsgruppen imidlertid at afgrænse emnet i forhold til depression som led i den bipolare sygdom, da sådanne depressioner rejser helt særlige problemstillinger. Af praktiske grunde er unipolar depression således brugt som samlebegreb for depressiv enkeltepisode og periodisk depression i ICD-10's forstand.

## Referenceprogrammet

Ved udarbejdelse af referenceprogrammer søger man systematisk at sammenfatte videnskabelige forskningsresultater og klinisk erfaring vedrørende relevante kliniske problemstillinger og omsætte dem til anbefalinger. Anbefalinger gradueres efter styrken af den tilgrundliggende evidens. I referenceprogrammer kortlægges man således evidensen for tiltag inden for en række kliniske problemstillinger, i dette tilfælde udredning og behandling af unipolar depression hos voksne over 18 år.

Det er i sidste instans altid det enkelte sundhedspersonales eget ansvar at vurdere, hvad der er hensigtsmæssigt at gøre i en bestemt klinisk situation – ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker. Anbefalingerne i dette referenceprogram bør, som anden evidensbaseret faglig viden, indgå i beslutningsgrundlaget for patientbehandlingen.

Referenceprogrammet er ikke en lærebog i klinisk psykiatri eller psykofarmakologi. Det betyder, at mange oplysninger om symptomer, lægemiddelbivirkninger og -interaktioner ikke kan findes heri. I stedet henvises til de gængse lærebøger.

## Metode

SfR anvender en dokumenteret og systematisk metode til at udarbejde referenceprogrammer. Metoden er detaljeret beskrevet i SfR's *Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer*, som findes på SfR's hjemmeside (<http://www.sst.dk/sfr>).

Arbejdsgruppen har baseret sit arbejde på strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, angivelse af evidensens styrke m.v. Den anvendte litteratur er vurderet således, at Cochrane-reviews, metaanalyser eller andre systematiske oversigtsarbejder er tillagt det højeste evidensniveau, Ia. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau Ib etc., jf. tabel 1 herunder, som bygger på et internationalt anerkendt system<sup>1</sup>. En aktuell dansk version findes udførligt beskrevet i *Medicinsk Kompendium* (15. udgave) af P. Matzen: Evidensbaseret medicin<sup>2</sup>.

På baggrund af den foreliggende samlede evidens og den kliniske viden har arbejdsgruppen formuleret en række anbefalinger. Anbefalingerne vil som regel være baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Efter en vurdering har arbejdsgruppen tillagt anbefalingerne en styrke gradueret fra A til D. Arbejdsgruppen har nedgraderet en anbefaling, hvis der var metodologiske mangler i de anvendte forskningsresultater. En sådan nedgradering vil være markeret med \*. Et eksempel kunne være en

nedgradering af A til B\*, hvis der fx kun ligger et enkelt randomiseret kontrolleret studie (RCT) til grund, og dette har en meget lille population.

Endelig har arbejdsgruppen – hvis den har ønsket at understrege et godt klinisk tip, der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – med et ✓ markeret en anbefaling, der opfattes som god klinisk praksis. Et godt klinisk tip kan dog sagtens basere sig på nogen evidens og vil da tillige være markeret med styrke D, ✓D. For fuldstændighedens skyld skal det nævnes, at der godt kan angives høj evidens for negative fund. Det er fx tilfældet, hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale, at man *ikke* anvender et bestemt – ellers gængs anvendt – præparat.

**Tabel 1. Gradering af litteratur**

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt	Ia	A
Randomiseret kontrolleret studie (RCT)	Ib	
Ikke-randomiseret kontrolleret studie	IIa	B
Kohorteundersøgelse	IIb	
Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)		
Case-kontrol-undersøgelse	III	C
Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode)		
Beslutningsanalyse		
Deskriptiv undersøgelse		
Mindre serier, oversigtsartikel	IV	D
Ekspertvurdering, ledende artikel		

**Graderingen A, B, C og D er ikke relateret til vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene til den tilgrundliggende evidens.**

Arbejdsgruppen har været støttet af SfR, der har stillet en lægefaglig og en sygeplejefaglig konsulent til rådighed til at undervise, foretage eller rådgive om litteratursøgning, hjælpe med litteraturvurdering og sikre progression i arbejdsprocessen m.m. Referenceprogrammet har været underkastet et uafhængigt *peer review* af professor i psykiatri Hans Ågren, Sverige, professor i psykiatri, dr.med. Per Bech, Hillerød, alment praktiserende læge Niels C. Heebøll-Nielsen, Allerød, og psykolog Torkil Berge, Norge, i maj-juni 2007. Referenceprogrammet har desuden været i offentlig, skriftlig høring i august-september 2007.

## Litteratur

Der er inden for de seneste år udarbejdet to store rapporter om behandling af depression på baggrund af et årelangt og meget omfattende udvalgsarbejde: den engelske NICE-guideline nr. 23 (National Institute of Clinical Excellence (NICE): *Depression: Management of depression in primary and secondary care*) fra 2004<sup>3</sup> og den svenske SBU-rapport (Statens Beredning för medicinsk Utvärdering: *Behandling av depressionssjukdomar*) fra 2004<sup>4</sup>. Endvidere har Sundhedsstyrelsen for nyligt publiceret en medicinsk teknologivurdering (MTV-rapport) om *Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (depression og mani)*<sup>5</sup>. Der findes i disse rapporter en grundig gennemgang af effekten af både farmakologisk og kognitiv behandling af depressionssygdomme, ligesom der er værdifulde epidemiologiske og andre relevante oplysninger. Derfor baserer arbejdsgruppen i dette referenceprogram primært evidensvurdering af behandlingseffekt på disse rapporter (se appendiks A for nærmere omtale af NICE-, SBU- og MTV-rapporten) og på publikationer udgivet efter disse rapporter.

Ved manglende oplysninger om et særligt emne eller særlige facetter af et emne (fx størrelsen af en effekt), ved uoverensstemmelser mellem kilderne og med henblik på opdatering er der inddraget supplerende primær og sekundær litteratur af tilfredsstillende kvalitet.

Den benyttede litteratur har været genstand for systematisk metodisk vurdering ud fra Sundhedsstyrelsens vejledning. NICE- og SBU-rapporterne er af både den lægefaglige konsulent og arbejdsgruppens faglige sekretær blevet vurderet med det internationalt anerkendte AGREE-instrument (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) til vurdering af kliniske vejledninger (<http://www.agreecollaboration.org/pdf/dk.pdf>). Begge har fundet rapporterne anbefalelsesværdige. Data fra NICE- og SBU-rapporterne, der omtales i referenceprogrammet, er generelt ikke underkastet ny kontrol.

En beskrivelse af litteratursøgningen kan findes i appendiks B.

Dette referenceprogram for unipolar depression hos voksne bør tages op til revision medio 2009, medmindre der før dette tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør omfattende ændringer.

# Resumé af anbefalinger

Herunder er de vigtigste udsagn og anbefalinger vedrørende unipolar depression hos voksne resumeret. Evidensgrundlaget for de enkelte anbefalinger og diskussionen heraf fremgår af de respektive afsnit i referenceprogrammet.

## ***Opsporing, diagnostik og risikogrupper (kapitel 2 og 4):***

- Rutinemæssig opsporing af depression anbefales hos særlige risikogrupper, herunder bl.a. personer med tidligere depression, med depression i familien, comorbide psykiske lidelser (fx angst) eller med somatisk sygdom (fx hjertesygdom), hos gravide og kvinder, der lige har født, og hos flygtninge og indvandrere.
- Til opsporing og diagnostik af depression anbefales brug af ICD-10's kriterier for depression eller spørgeskemaet *Major Depression Inventory* (MDI – se appendiks D).
- Til screening kan desuden anbefales spørgeskemaerne WHO-5 Trivselsindeks (se appendiks E) og *Geriatric Depression Scale* (GDS).
- Til bestemmelse af sværhedsgraden af depression anbefales brug af *Hamilton Depression Rating Scale* (Hamiltons Depressionsskala, HAM-D<sub>17</sub> – se appendiks C), MDI eller *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

## ***Udredning og differentialdiagnostik (kapitel 5):***

- Udredning for depression bør omfatte grundig psykiatrisk og somatisk anamnese samt en klinisk psykiatrisk undersøgelse i henhold til ICD-10 med henblik på identifikation af andre psykiske lidelser, herunder angst og personlighedsforstyrrelser, samt anden comorbiditet som fx alkoholmisbrug eller misbrug af psykoaktive stoffer.
- Anamnesen bør suppleres med oplysninger fra pårørende om sygdomsudvikling og symptomer. Hvis patienten er indlagt, kan døgnobservation bidrage med vigtige oplysninger om patientens symptomer.
- Til udredningen hører en grundig somatisk undersøgelse, inkl. vejning, måling af blodtryk og relevant blodprøvetagning.
- Af differentialdiagnostiske overvejelser kan – foruden ovennævnte comorbide lidelser – nævnes belastningsreaktion, demens, stofskiftelidelse m.m.
- Optræder depression og angst samtidig, har behandlingen af depression førsteprioritet; der bør ved patienter med comorbid angst og depression vises særlig omhu mht. udspørgen om selvmordstanker.

## ***Generelle behandlingsprincipper (kapitel 7):***

- Ved alle interventioner er etableringen af en god terapeutisk alliance vigtig for at sikre et godt udbytte af behandlingen.
- Patienter og relevante pårørende bør informeres mundtligt og også gerne skriftligt om depressionssygdommen, dens forløb og behandlings- og forebyggelsesmuligheder. Information og støtte til den medicinske behandling bør ske fortløbende og have særligt sigte på de kritiske tidspunkter i behandlingsforløbet.
- Det anbefales, at behandleren gør en aktiv indsats for at inddrage pårørende i behandlingsforløbet, når det skønnes relevant og er i overensstemmelse med patientens ønske. De pårørende bør bl.a.

tilbydes information og vejledning i, hvordan de bedst kan støtte patienten i de forskellige faser af et sygdomsforløb.

- Behandleren bør være særlig opmærksom på eventuelle børn af patienter med depression og ved behov orientere patienterne om relevante behandlingstilbud og støtteforanstaltninger.
- Det anbefales, at behandleren informerer, rådgiver og vejleder om sund livsstil med udgangspunkt i den enkelte patients behov.

### ***Farmakologisk behandling af aktuelle episoder (kapitel 8):***

- Depression af let grad behøver almindeligvis ingen medicinsk antidepressiv behandling, medmindre det drejer sig om recidiverende depression; man anbefaler *watchful waiting* eller støttende samtaler.
- Som førstevalg til behandling af depression af moderat grad anbefales de selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI), som har færrest interaktioner med andre lægemidler.
- Som andetvalg anbefales *dual action*-præparater eller tricykliske antidepressiva (TCA).
- Pga. TCA-præparaternes bivirkningsprofil og toksicitet ved overdosis bør behandling af ambulante patienter med disse præparater varetages af læger med særlig erfaring. Man bør anvende terapeutisk drogemonitorering (TDM).
- Ved depression af svær grad hos indlagte patienter anbefales brug af TCA eller elektrokonvulsiv terapi (ECT).
- Til ikke-indlagte patienter med depression af svær grad anbefales SSRI, *dual action*-præparater eller TCA; konferér eventuelt med en speciallæge i psykiatri.
- Ved depression med psykotiske symptomer anbefales TCA eller ECT. Ved behandling med TCA suppleres med antipsykotisk medicin, hvis der er utilstrækkelig effekt efter 2-3 ugers monoterapi.
- Ved partiel effekt af antidepressiv medicin inden for de første uger kan dosisøgning forsøges under hensyntagen til bivirkningerne. Ved manglende effekt efter 2-4 uger på optimal dosis skiftes til antidepressivt lægemiddel af anden farmakologisk klasse (se figur 3). Potensering med lithium eller thyroideahormon kan forsøges i samråd med en speciallæge i psykiatri.

### ***Medikamentel behandling af særlige grupper (kapitel 9):***

- Gravide kan efter alt at dømme behandles med visse former for antidepressiv medicin, men nøje observation ved pædiater anbefales i neonatalperioden. Det anbefales at konferere om indikationen forinden med speciallæge i psykiatri med særlig indsigt i disse forhold.
- Ammende kvinder kan behandles med bestemte SSRI- eller TCA-præparater, hvis barnet observeres nøje for mulige bivirkninger, herunder væksthæmning.
- Comorbiditet i form af demens, somatisk sygdom eller personlighedsforstyrrelse udgør ingen kontraindikation mod behandling med antidepressiva af patienter med depression af moderat til svær grad.
- For ældre bør der i valg af antidepressiva tages højde for den somatiske comorbiditet, for den øvrige medicinske behandling og for mulige bivirkninger ved den antidepressive behandling, som denne gruppe kan være særligt følsom over for.
- Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris bør behandles med sertralin, da der er bedst dokumentation for, at dette præparat er sikkert at anvende. Ved behandling med venlafaxin og duloxetin tilrådes forsigtighed hos patienter med hjertesygdom eller ubehandlet hypertension.
- Ved behandling med TCA skal man være opmærksom på den øgede risiko for bivirkninger, og der bør altid tages elektrokardiogram (EKG) og blodtryk. Patienter med ortostatisk hypotension bør ikke behandles med TCA pga. risikoen for forværring af denne tilstand.

### ***Farmakologisk langtidsbehandling (kapitel 10):***

- Langtidsbehandling med antidepressiv medicin forebygger tilbagefald (*relapse*) og udvikling af nye episoder (*recurrence*). Der er sikker evidens for effekten af langtidsbehandling i en periode på op til 2 år efter remission og nogen evidens for effekten af langtidsbehandling herudover. Hos patienter med mange tidligere depressive episoder bør den forebyggende medicinske behandling fortsætte længere.
- Langtidsbehandling med antidepressiv medicin bør fortsætte med samme præparat og samme dosis, som har været virksomt i den akutte behandling af depressionen.
- Der er ikke forskel på langtidseffekten af TCA, SSRI og nyere ikke-SSRI-antidepressiva mht. risikoen for tilbagefald eller udvikling af nye episoder.
- Der er ikke forskel på langtidseffekten af antidepressiv medicin hos patienter med én tidligere depressiv episode og patienter med mange tidligere episoder.
- Det anbefales, at antidepressiva aftrappes gradvist ved planlagt seponering, og at patienten orienteres om risikoen for ophørssymptomer ved brat ophør.
- Patienter, som har opnået remission vha. en kombination af lithium og antidepressiv medicin, har mindre risiko for tilbagefald, hvis de fortsætter med denne behandling frem for antidepressiv medicin alene.
- Beslutningen om at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med lithium skal bygge på en samlet vurdering af den foreliggende evidens og af bivirkninger ved behandlingen samt på et skøn over patientens fremtidige adhærens til behandlingen.
- Udtrapping af lithium skal foregå langsomt (over 2-4 måneder), da brat ophør er forbundet med øget risiko for tilbagefald.

### ***Psykologisk og kombineret behandling (kapitel 11):***

- Ved depression af let grad bør udviklingen i tilstanden almindeligvis ses an (*watchful waiting*), medmindre det drejer sig om recidiverende depression, og det anbefales, at der i første omgang tilbydes råd, vejledning og støtte, fx i form af selvhjælpsterapi.
- Ved depression af let til moderat grad bør det overvejes at tilbyde patienten psykologisk behandling, der specifikt fokuserer på depression, fx kognitiv terapi, problemløsningsterapi eller interpersonel terapi.
- Valget af psykologisk intervention bør bl.a. baseres på patientens præferencer, på en informeret dialog og på patientens eventuelle tidligere erfaringer med behandling.
- Adfældsorienteret kognitiv terapi bør overvejes til patienter med depression af moderat grad (HAM-D<sub>17</sub> = 20-25), der kun delvist responderer på antidepressiv medicin.
- Udøveren af den psykologiske behandling af depression bør løbende tage højde for udviklingen i depressionens sværhedsgrad og bør (fx ved anvendelse af Hamiltons Depressionsskala) kunne vurdere, hvornår det er tilrådeligt, at patienten vurderes af en læge med henblik på eventuel iværksættelse eller justering af antidepressiv medicinsk behandling.
- I tilrettelæggelsen og gennemførelsen af en psykologisk behandling bør der herudover løbende tages højde for eventuelle kognitive vanskeligheder og comorbiditet i form af fx misbrug, angstlidelse, somatisk sygdom eller personlighedsforstyrrelse.
- Til patienter med kronisk depression anbefales kombinationsbehandling med kognitiv terapi og medicin.
- Adfældsorienteret kognitiv terapi bør overvejes til patienter med depression af moderat grad (HAM-D<sub>17</sub> = 20-25).
- Kognitiv terapi eller interpersonel terapi (eventuelt som tillæg til medicinsk behandling) kan anbefales til patienter med tilbagevendende depression, hvis det vurderes, at patienten kan profitere af den specifikke terapiform, og/eller hvis patienten får recidiv trods medicinsk behandling.

- *Mindfulness*-baseret kognitiv terapi i gruppe kombineret med sædvanlig behandling kan anbefales til patienter, der aktuelt er remitterede, og som har haft mere end to depressioner.
- Det kan anbefales at tilbyde patienter, der har responderet på kognitiv terapi, 2-4 opfølgningssessioner over et år.
- Psykoedukation i gruppe kan overvejes som supplement til den øvrige behandling af patienter med tilbagevendende depression og til deres pårørende.
- Til patienter med kronisk depression og barndomstraumer bør det overvejes at tilbyde kognitiv adfærdsanalytisk terapi eller tilsvarende psykoterapi alene eller kombineret med antidepressiva.
- Til patienter med depression og comorbid lidelse i form af fx angst eller personlighedsforstyrrelse kan det anbefales at tilbyde længerevarende terapi, hvor man i fornødent omfang fokuserer på de comorbide vanskeligheder.

### ***ECT og andre behandlingsformer (kapitel 12):***

- Elektrokonvulsiv terapi (ECT) kan anbefales som førstevalgsbehandling til depression af svær grad med svær forpintethed, psykotiske symptomer, alvorlig suicidalfare eller stupor, hvor man prioriterer den meget sikre, hurtigt indtrædende og veldokumenterede effekt højt. Dette skal vejes mod risikoen for hukommelsesmæssige bivirkninger.
- ECT anbefales generelt ikke ved let depression, da bivirkningerne ofte er for store i forhold til effekten.
- Der er ikke evidens for, at ECT forårsager hjerneskade; derimod tyder meget på, at der dannes nye nerveceller ved behandlingen.
- ECT kan også anvendes til ældre patienter under hensyntagen til deres sårbarhed over for kognitive bivirkninger.
- ECT kan anvendes til gravide i tæt samarbejde med obstetrikere og anæstesiologer.
- ECT kan anvendes mod depression ved langt de fleste somatiske sygdomme.
- Det anbefales, at man rutinemæssigt tilbyder en ECT-behandlet patient forebyggende behandling med SSRI eller TCA.
- Til udvalgte patienter, som ikke kan holdes fri for depression ad anden vej, kan vedligeholdelsesbehandling med ECT forsøges.
- Transkraniel magnetstimulation (TMS) er endnu at betragte som en eksperimentel behandling og anbefales derfor ikke i klinisk praksis.
- Det anbefales, at fysisk træning indgår i behandlingen af patienter med depression af let til moderat grad.
- Søvndeprivation (vågenterapi) må indtil videre betragtes som en eksperimentel behandling.
- Lysbehandling kan anbefales til behandling af sæsonafhængig depression ("vinterdepression").
- Lysbehandling kan desuden anbefales som monoterapi af ikke-sæsonafhængig depression af let til moderat grad eller som supplement til medicinsk antidepressiv behandling med henblik på at accelerere den antidepressive effekt hos patienter med ikke-sæsonafhængig depression.
- Aktuelt er der ikke tilstrækkelig evidens for effekten af akupunkturbehandling af depression til at kunne anbefale rutinemæssig brug af metoden.



# 1 Indledning

Diagnosen depression dækker over et spektrum af lidelser, som omfatter alt fra relativt lette tilstande til svær livstruende sygdom. Det er derfor meget vigtigt, at behandlingen tilpasses den enkelte patient. Som nedenstående udsagn indikerer, rummer udredningen og behandlingen af depression imidlertid en række udfordringer.

*Depression er en alvorlig lidelse.* Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har placeret depression på en fjerdeplads over de 10 sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leveår <sup>6,7</sup>.

*Klinisk betydnende depressioner er hyppige lidelser.* En dansk spørgeskemaundersøgelse fandt således en forekomst af depression ifølge den internationale sygdomsklassifikation (ICD-10) <sup>8</sup> på omkring 3 % <sup>9</sup>. Dvs., at omkring 150.000 danskere til enhver tid frembyder symptomer på depression. Blandt disse udgør patienter med svær, indlæggelseskrævende depression kun en mindre del. Omkring 20 % af de 150.000 patienter har været indlagt mindst én gang med depression.

*Depression behandles ofte ikke.* Mange patienter med depression søger ikke læge. Flere undersøgelser viser, at under halvdelen af de patienter i almen praksis, som lider af depression, får stillet den korrekte diagnose <sup>9-11</sup>, og under halvdelen af dem, som får stillet diagnosen, modtager medicinsk behandling i tilstrækkelige doser og med tilstrækkelig varighed <sup>12-14</sup>.

*Depression er en sygdom, der oftest vender tilbage.* Har man haft én depression, er der omkring 60 % risiko for at få en ny depressiv episode. Har man haft to depressioner, er risikoen for en ny depressiv episode omkring 80 %. Blandt patienter, som første gang er *indlagt* for depression, vil ca. 70 % udvikle flere depressioner, og godt 60 % vil udvikle tre eller flere depressioner <sup>15, 16</sup>. Ydermere tyder undersøgelser på, at depressionernes sværhedsgrad hos mange patienter øges med antallet af depressioner, ligesom intervallet mellem episoderne bliver kortere og kortere <sup>17, 18</sup>. Effektiv forebyggelse af nye episoder er derfor af meget stor betydning.

*Depression optræder ofte samtidigt med andre lidelser.* Grundig lægelig undersøgelse af mennesker med depression er vigtig, fordi sygdommen hyppigt optræder sammen med anden psykisk lidelse (fx angst eller misbrug) eller legemlig lidelse (fx hjertesygdom), hvilket medfører en forværring af sygdomsforløbet <sup>19, 20</sup>.

*Depression kan medføre kronisk handicap.* Dette kan være dels i form af vedvarende depressive symptomer og eventuelt kronisk depression, hvilket forekommer hos ca. 20 % <sup>21</sup>, dels i form af hukommelsesbesvær og koncentrationsforstyrrelser <sup>22, 23</sup>. Depression øger desuden risikoen for demens <sup>24, 25</sup>.

*Depression er en livstruende sygdom.* Undersøgelser af selvmordsofre tyder på, at man hos omkring 60 % retrospektivt kan stille en depressionsdiagnose. Hertil kommer, at patienter, som har haft så svær en depressiv lidelse, at de har været indlagt, skønnes at have en livstidsrisiko for selvmord på omkring 10 % <sup>26</sup>.

**Generelt gælder det, at depressioner er hyppige, alvorlige og ofte tilbagevendende psykiske sygdomme, der medfører store lidelser for den enkelte og store samfundsmæssige omkostninger.**

## 1.1 Arbejdsgruppens kommissorium

På baggrund af ovenstående, kort skitserede udfordringer besluttede Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) i 2003 at starte arbejdet med et referenceprogram. Den nedsatte arbejdsgruppe fik til opgave at udarbejde systematiske retningslinjer, der sikrer, at læger, sygeplejersker, psykologer, patienter m.fl. kan foretage hensigtsmæssige valg af undersøgelse, diagnostik, behandling og pleje af unipolar depression hos voksne over 18 år. Arbejdet skulle dække hele spektret fra let til svær depression. Det blev besluttet at tage udgangspunkt i eksisterende referenceprogrammer og guidelines, herunder NICE- og SBU-rapporterne.

Inden for området unipolar depression hos voksne ønskedes følgende områder belyst:

- Sikring af tidlig og korrekt diagnostik
- Opsporing og screening af særlige risikogrupper
- Brug af vurderingsskalaer og strukturerede interview
- Anbefalinger for visitation til forskellige behandlingstilbud (fx til psykolog, praktiserende speciallæge i psykiatri og psykiatrisk afdeling)
- Vigtige differentialdiagnostiske problemstillinger
- Comorbiditet (fx demens, misbrug, hjerte-kar-sygdom m.m.)
- Anbefalinger for farmakologisk, psykologisk og kombineret behandling af den aktuelle episode samt forebyggende behandling
- Anbefalinger for elektrostimulationsbehandling (ECT) og andre former for behandling.

Endelig ønskede man så vidt muligt at belyse de organisatoriske og økonomiske konsekvenser for anbefalinger om større ændringer i klinisk praksis.

## 1.2 Afgrænsning

Diagnostik, udredning og behandling af unipolar depression er meget store emneområder. Depression er i dette referenceprogram afgrænset som lidelser inden for F30-området i WHO's sygdomsklassifikation, *International Classification of Diseases (ICD)*, aktuelt ICD-10<sup>8</sup>, men i nogle tilfælde er den undersøgte litteratur baseret på diagnostik efter ICD-8 eller den amerikanske *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, enten DSM-III<sup>27</sup>, DSM-III-R<sup>28</sup>, DSM-IV<sup>29</sup> eller nyere versioner<sup>30</sup>.

Arbejdsgruppen har valgt ikke at beskrive den grundlæggende sygepleje til patienter med depression, herunder omsorg og lindring af sygdommens symptomer, pga. manglende evidensbaseret litteratur på området.

## 1.3 Målgruppe

Målgruppen for referenceprogrammet er professionelle, som udreder, diagnostiserer, plejer og behandler mennesker med depression inden for sundhedsvæsenet, dvs. læger, psykologer, sygeplejersker, ergoterapeuter og fysioterapeuter m.fl.

Det er tillige arbejdsgruppens ønske, at andre fagpersoner, fx socialrådgivere, samt patienter og pårørende kan søge oplysninger i referenceprogrammet. Der er derfor udarbejdet en ordliste, hvori fagudtryk forklares.

## 2 Forekomst og diagnostik af depression

### 2.1 Forekomst af depression

Punktprævalensen (1 måned) af depression for voksne ligger mellem 2 og 3 %<sup>3,4</sup>. Punktprævalensen (14 dage) af moderat plus svær depression ligger ifølge en ny dansk spørgeskemaundersøgelse<sup>9</sup> på 2,6 % (3 % for kvinder og 2,2 % for mænd). Generelt er forekomsten højere hos kvinder end hos mænd. Livstidsrisikoen for at få en depression ligger på ca. 17-18 %. Varigheden af en depression er oftest 3-12 måneder, og 10-30 % af patienterne risikerer at udvikle kronisk depression<sup>4</sup>. Risikoen for nye depressive episoder øges med antallet af tidligere depressioner<sup>18</sup>.

### 2.2 Diagnostiske kriterier

I den gældende ICD-10-klassifikation defineres depression som en tilstand med flere samtidige symptomer, som har været til stede det meste af tiden, næsten hver dag, i de sidste 14 dage (se tabel 2). Sværhedsgraden af depression defineres ud fra antallet af tilstedeværende symptomer (se afsnit 2.3). Således kan diagnosen depression rumme meget forskellige symptomkombinationer og derved fremstå klinisk meget forskelligt. Som det fremgår nedenfor, er det dog et krav, at patienten opfylder mindst 2 ud af 3 såkaldte kernesymptomer: 1) nedtrykthed, 2) nedsat lyst eller interesse og 3) nedsat energi eller øget træthæd.

**Tabel 2. Diagnostiske kriterier for depressiv enkeltepisode og periodisk depression efter ICD-10<sup>8</sup>**

A. Generelle kriterier	I. Varighed af depressiv episode mindst 2 uger II. Ingen tidligere episoder med depression (gælder for enkeltepisode) eller med hypomani, mani eller blandingstilstand III. Organisk ætiologi udelukkes
B. Kernesymptomer	1) nedtrykthed 2) nedsat lyst eller interesse 3) nedsat energi eller øget træthæd
C. Ledsagesymptomer	1) nedsat selvtillid eller selvfølelse 2) selvbekjæmpelser eller skyldfølelse 3) tanker om død eller selvmord 4) tænke- eller koncentrationsbesvær 5) agitation eller hæmning 6) søvnforstyrrelser 7) appetit- og vægtændring

Selvom diagnosesystemet således er kategorielt (enten-eller-diagnose), er det vigtigt at være opmærksom på, at de enkelte symptomer er vidt udbredt i befolkningen i forskellig sværhedsgrad og ofte er meget varierende over tid<sup>4</sup>. Derudover er fremtrædelsesformen af flere af symptomerne af og til vag eller ukarakteristisk, specielt hvad angår stemningsleje.

Angstsymptomer er ofte fremtrædende ved depression, både i form af fysiske angstsymptomer som fx hjertebanken, sveden, tremor og åndedrætsbesvær og i form af psykiske angstsymptomer såsom ængstelse, usikkerhed, irritabilitet og frygt<sup>31,32</sup>. Selvom angst ikke er inkluderet i ICD-10's depressionsdiagnose som et selvstændigt symptom, bør tilstedeværelse af angstsymptomer altid henlede opmærksomheden på depression. Der synes ikke at være sikre forskelle i symptomsammensætningen ved depression hos mænd og kvinder<sup>33</sup>.

Der findes en lang række andre instrumenter til diagnostik af depression, som mest anvendes forskningsmæssigt, herunder *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI)<sup>34</sup>, *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI)<sup>35,36</sup> og *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN)<sup>37</sup>. Det amerikanske diagnosesystem DSM-IV<sup>29</sup> ligger meget tæt på ICD-10, men rummer flere undertyper og forløbsformer (se nedenfor). De aktuelle DSM-IV-kriterier for depression er angivet i tabel 3. *Major depression* i DSM-systemet svarer nogenlunde til ICD-10's definition af moderat til svær depression. DSM-IV rummer i modsætning til ICD-10 et kriterium om, at lidelsen medfører betydelig funktionsnedsættelse.

**Tabel 3. Diagnostiske kriterier for depressiv episode (major depressive episode) efter DSM-IV<sup>30</sup>**

---

A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure:

- (1) depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful)
- (2) markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation made by others)
- (3) significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day
- (4) insomnia or hypersomnia nearly every day
- (5) psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down)
- (6) fatigue or loss of energy nearly every day
- (7) feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick)
- (8) diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others)
- (9) recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide

Note: Do not include symptoms that are clearly due to a general medical condition, or mood-incongruent delusions or hallucinations.

---

B. The symptoms do not meet the criteria for a mixed episode.

---

C. The symptoms cause clinical significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

---

D. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).

---

E. The symptoms are not better accounted for by bereavement, i.e., after the loss of a loved one, the symptoms persist for longer than 2 months or are characterized by marked functional impairment, morbid preoccupation with worthlessness, suicidal ideation, psychotic symptoms, or psychomotor retardation.

---

## 2.3 Sværhedsgrad

Det er vigtigt at fastslå sværhedsgraden af den aktuelle depression, både af hensyn til behandlingsvalg og muligheden for at følge sygdomsudviklingen (se tabel 4).

Til brug for vurdering af sværhedsgraden findes en række monitoreringsinstrumenter, hvoraf de mest anvendte er kort beskrevet nedenfor.

*Hamilton Depression Rating Scale* (Hamiltons Depressionsskala, HAM-D<sub>17</sub>)<sup>38</sup> er et interviewinstrument, som er udviklet til vurdering af sværhedsgrad og er meget velegnet til monitorering af patienter med depression. Det har også den fordel, at det er ret omfangsrigt og giver en bred vurdering af depressionssymptomerne. En videreudvikling af denne skala er *Bech-Rafaelsen Melankoli Rating Scale* (MES)<sup>4,39</sup>, som er bedre egnet til at måle ændringer i sværhedsgraden. Ligeledes er Bechs subskala, *Hamilton 6-item Depressionsskala* (HAM-D<sub>6</sub>) meget sensitiv over for ændringer i sværhedsgraden

af depression og hurtigere at anvende end den fulde Hamilton-skala<sup>40</sup>. HAM-D<sub>6</sub> er desuden fundet anvendelig til vurdering af sværhedsgraden af depression hos ældre, herunder ældre med demens<sup>41</sup>. HAM-D<sub>17</sub> og HAM-D<sub>6</sub> er gengivet i appendiks C.

*Beck's Depression Inventory* (BDI)<sup>42</sup> er et ældre selvvrurderingsskema, som er udviklet til psykoterapiforskning og har en vis udbredelse blandt danske læger. Det kan ikke bruges til at stille diagnosen depression, men udelukkende til at vurdere en eventuel depressions sværhedsgrad. Specielt er skalaen uegnet til vurdering af depression hos somatisk syge pga. et stort antal punkter, som omhandler somatisk relaterede symptomer.

*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS)<sup>43</sup> er ligeledes et anvendeligt interviewinstrument til vurdering af sværhedsgraden af depression.

**Tabel 4. Diagnostik af sværhedsgrad og tilstedeværelse af psykotiske symptomer efter ICD-10<sup>8</sup>**

Depressiv episode af let grad	A. Generelle kriterier for depressiv episode opfyldt B. Mindst 2 kernesymptomer C. Mindst 2 ledsagesymptomer
Depressiv episode af moderat grad	A. Generelle kriterier for depressiv episode opfyldt B. Mindst 2 kernesymptomer C. Mindst 4 ledsagesymptomer
Depressiv episode af svær grad	A. Generelle kriterier for depressiv episode opfyldt B. Alle 3 kernesymptomer C. Mindst 5 ledsagesymptomer
Depressiv episode med psykotiske symptomer	A. Generelle kriterier for depressiv episode opfyldt B. Kriterier for svær depressiv episode opfyldte C. (1) hallucinationer eller vrangforestillinger til stede, undtagen førsterangssymptomer eller bizarre vrangforestillinger eller (2) depressiv stupor D. Opfylder ikke samtidig kriterier for skizofreni eller skizo-afektiv psykose

## 2.4 Undergrupper inden for den unipolare depressionstilstand

Kendskabet til forløbsformer og undergrupper af depression er vigtigt af hensyn til korrekt diagnostik. ICD-10 og DSM-IV rummer diagnostiske kriterier for flere vigtige forløbsformer og depressionsundergrupper. Det drejer sig om:

- Tilbagevendende (periodisk) depression
- Melankoliformt (somatisk) syndrom
- Kronisk depression
- Dysthymi
- Årstidsrelateret depression (*seasonal affective disorder*)
- Postpartum depression (fødselsdepression)
- Andre depressive tilstande.

### 2.4.1 Tilbagevendende (periodisk) depression

Denne diagnose bruges, når patienten tidligere har haft depressive episoder, der ligesom den nuværende opfylder depressionskriterierne. Det er vigtigt at få anamnestiske oplysninger om tidligere depressioner, da sådanne i sig selv medfører en øget risiko for nye episoder og har betydning for varigheden af medicinsk og anden behandling.

#### 2.4.2 Melankoliformt (somatisk) syndrom

Depressionsdiagnosen kan suppleres med tilstedeværelsen af melankoliformt syndrom, også kaldet somatisk syndrom. Ifølge ICD-10 drejer det sig om symptomer i form af nedsat lyst og interesse, svækket emotionel reaktivitet, tidlig morgenopvågning, morgenvåde, psykomotorisk agitation eller hæmning, nedsat appetit, vægttab og nedsat libido. Disse symptomer er karakteristiske for det, der tidligere blev kaldt endogen depression, og kaldes også melankolske symptomer. Melankoliformt syndrom kan optræde ved alle sværhedsgrader af depression.

#### 2.4.3 Kronisk depression

Dette begreb er ikke defineret i ICD-10, men defineres i DSM-IV som *major depression* af mindst 2 års varighed.

#### 2.4.4 Dysthymi

Dysthymi defineres i ICD-10 som en tilstand med depressionssymptomer af mindre intensitet end moderat depression og en varighed på mindst 2 år og kan i perioder forværres til egentlige depressive episoder, såkaldt dobbelt depression. Dysthymi kan på trods af den ringere intensitet være en større sygdomsbyrde end depression pga. kroniciteten, og tilstanden er forbundet med betydelig selvmordsrisiko og behov for indlæggelse<sup>4</sup>.

#### 2.4.5 Årstidsrelateret depression (seasonal affective disorder)

Årstidsrelateret eller sæsonafhængig depression er ikke defineret i ICD-10, men i de tilhørende forskningskriterier og i DSM-IV som en specifik forløbsform af *major depression* med tilbagevendende depressioner på et bestemt tidspunkt af året uden anden udløsende årsag. I praksis drejer det sig om vinterdepression, hvilket der bedst screenes for ved anamnesticke oplysninger om forløbsformen. Ofte er der tillige atypiske symptomer som øget søvnbehov, træthed og irritabilitet, vægtøgning og øget appetit mht. kulhydrater, men disse symptomer indgår ikke i de diagnostiske kriterier.

#### 2.4.6 Postpartum depression (fødselsdepression)

Postpartum depression, også kaldet fødselsdepression, er ikke en selvstændig diagnose i ICD-10, men omtales alligevel i dette referenceprogram pga. særlige problemer i forhold til hyppighed og medikamentel behandling (se detaljer i afsnit 4.3).

#### 2.4.7 Andre depressive tilstande

I DSM-IV defineres den såkaldte *recurrent brief depression*, som har færre symptomer end *major depression* og en varighed på under 2 uger. Desuden forekommer den såkaldte depressive personlighedsforstyrrelse.

### 2.5 Anbefalinger

- B** Til diagnostik af depression anbefales ICD-10's kriterier eller spørgeskemaet MDI (IIb).
- B** Til bestemmelse af sværhedsgraden af depression anbefales HAM-D<sub>17</sub> eller spørgeskemaerne MDI eller MADRS (IIa).

## 3 Årsager til og risikofaktorer ved unipolar depression

Traditionelt har man i psykiatrien skelnet mellem organiske og funktionelle psykiske lidelser. Organiske psykiske lidelser skyldes påviselige lidelser i hjernen, fx degenerative forandringer i nervevævet, forstyrrelser i hjernens blodtilførsel eller tumorer, mens man ikke kunne påvise sådanne forandringer ved funktionelle psykiske lidelser. I takt med neuroforskningens store fremskridt i de seneste år er grænsen blevet udvisket, og det er blevet klart, at selv mindre og meget mere almindeligt forekommende læsioner – i samspil med psykiske belastninger – kan udløse depression. Samtidig har forskning og samarbejde på tværs af flere medicinske specialer, herunder kardiologi, endokrinologi og immunologi, betydet, at vi i dag ved meget mere om depressionssygdommens patofysiologiske mekanismer og mulige årsagssammenhænge end tidligere.

En anden dikotomi, som Danmark forlod i 1994 med indførelsen af ICD-10, er forestillingen om, at depressioner kan opdeles i endogene, som skyldes biokemiske forstyrrelser i hjernen, og psykogene eller reaktive, som skyldes ydre traumer. Undersøgelser med moderne positronemissionstomografi (PET) viser, at man ikke kan se forskelle i hjernen ved de to typer depressioner. Dette er i overensstemmelse med forløbsundersøgelser, som tyder på, at de første depressive episoder i et menneskes liv ofte er provokeret af et psykisk traume, men ved efterfølgende episoder skal der tilsyneladende mindre og mindre til at udløse depressionen. Depressionen antager således efterhånden skikkelse af det, der tidligere blev kaldt en endogen depression<sup>44-46</sup>. En forklaring kunne være, at en depression i nogle tilfælde efterlader forandringer i hjernen, som kan bane vejen for nye depressioner<sup>47, 48</sup>.

### 3.1 Arv og miljø

Forekomsten af unipolar depression hos førstegradsslægtninge til mennesker med sygdommen er mere end 3 gange forhøjet i forhold til baggrundsbefolkningen<sup>4</sup>. Dette kan principielt skyldes både miljøfaktorer og genetiske forhold, men ud fra klassiske genetiske studier (familie-, tvillinge- og adoptionsstudier) er der solid dokumentation for, at genetiske forhold spiller en væsentlig rolle for såvel uni- som bipolar depression<sup>49</sup>. Den individuelle sygdomsrisiko bestemmes således af et komplekst samspil mellem genetiske og ikke-genetiske risikofaktorer. I en metaanalyse fandt man en heritabilitet på omkring 40 %<sup>50</sup>. Heritabiliteten er et udtryk for, hvor stor en del af den fænotypiske variation der skyldes arv. For recidiverende depression er tallet muligvis højere, og for bipolar sygdom er det omkring 80 %. De ikke-genetiske risikofaktorer er overordentligt mangeartede og omfatter bl.a. tilfældige fejl under nervesystemets udvikling og forhold i patientens personlighed, livsstil og omgivelser i øvrigt. Endelig tyder nyere undersøgelser på, at selv risikofaktorer, der traditionelt har været opfattet som udelukkende miljøbetingede, er under genetisk indflydelse. Det gælder fx, hvor ofte man udsættes for betydningsfulde livsbegivenheder (*life events*) og stressende omstændigheder, hvordan de opleves, og hvilke mennesker der udvikler depressioner i relation til sådanne forhold<sup>51, 52</sup>.

### 3.2 Stress og andre psykosociale årsager til depression

Epidemiologiske undersøgelser har fundet en klart større risiko for depression i voksenlivet, hvis man som barn har været udsat for det, der på engelsk kaldes *early lifetime stress*, fx incest, anden svær vanrøgt eller en forælders tidlige død. Sådanne forhold er korreleret til personlighedsafvigelser og til depression<sup>53</sup>. Affektiv sygdom er påvirkelig af sociale forhold og belastninger i bred forstand, både som udløsende og som komplicerende faktorer. Det er således siden slutningen af 1970'erne meget velundersøgt, at sociale forhold har betydning for fx hyppigheden af depression. Civilstand påvirker prævalensen af depression; den er højest hos separerede, næsthøjest hos enkemænd, lidt lavere for skilte kvinder

og lavest for gifte. Enlige med børn har højere depressionsforekomst end par, og par med børn har højere rate end par uden børn. Tilsvarende har socioøkonomiske og uddannelsesmæssige forhold stor betydning for forekomsten af affektiv sygdom. Generelt gælder det således, at jo lavere socioøkonomisk status, jo højere risiko for depression<sup>54</sup>. Det skal dog understreges, at årsagssammenhængen ikke er enkel, idet vanskelige sociale forhold kan være en prædikator for depression såvel som en afledt konsekvens af denne.

Utallige undersøgelser har vist, at psykisk belastende hændelser som fx dødsfald i familien, alvorlig sygdom, arbejdsløshed og lignende (samlet under betegnelsen *life events*) er associeret til forekomst af affektiv sygdom. Undersøgelser tyder desuden på, at den enkelte persons individuelle tolkning af situationen (ofte kaldet attributionsstil eller kognitiv sårbarhed) og vedkommendes tilgængelige *coping*-strategier har betydning for, om en specifik begivenhed eller særlige belastninger fremkalder depression i det enkelte tilfælde<sup>55</sup>.

En aktuell oplevelse af stress, fx i forbindelse med belastende arbejdsmiljø, kan hos visse individer udløse depression, muligvis gennem langvarig forhøjelse af stresshormonet cortisol<sup>56</sup>.

### 3.3 Kønsforskelle ved depression

Det er veldokumenteret, at depression forekommer dobbelt så hyppigt hos kvinder som hos mænd, selv i forskellige kulturer<sup>57,58</sup>. Der har været fremsat mange hypoteser om denne forskel; fx har det været fremført, at den forøgede hyppighed er et artefakt, som skyldes, at kvinder er bedre til at søge hjælp, når de er syge, eller at mænds symptomer bliver miskendt. En række undersøgelser tyder imidlertid på, at kun en ringe del af forskellen kan forklares på denne måde. Flere forhold menes at have betydning, bl.a. kønsforskelle mht. *early lifetime stress* som nævnt ovenfor og forskelle i sociokulturelle roller. Psykologiske forskelle mht. vulnerabilitet over for livsbegivenheder samt *coping*-strategier i forbindelse hermed er sandsynligvis også af betydning. Det er fortsat omdiskuteret, i hvor høj grad genetiske faktorer og andre biologiske forhold spiller en rolle for kønsforskellen i depressionshyppighed<sup>57,58</sup>.

### 3.4 Strukturelle undersøgelser af hjernen

Tværsnitstudier har vha. scanningsmetoder med computertomografi (CT) og magnetisk resonans (MR) vist øget forekomst af generel atrofi og atrofi af visse hjerneområder hos deprimerede patienter sammenlignet med matchede kontrolpersoner<sup>59</sup>. Specielt atrofi af hippocampus er interessant, fordi det synes korreleret til antallet af episoder samt varigheden af ubehandlet depression<sup>60</sup>.

Hos omkring 40 % af alle deprimerede patienter med debut efter 50-årsalderen ser man beskadigelser af hjernens hvide substans, såkaldte *white matter lesions* (WML) eller små infarkter<sup>59,61</sup>. Disse læsioner forekommer 2-5 gange så hyppigt hos deprimerede patienter sammenlignet med matchede kontrolpersoner og skyldes formentlig beskadigelser af hjernens arterioler pga. artherosclerose, hypertension og lignende. De ovennævnte typer af hjernelæsioner er særligt tilbøjelige til at medføre kognitive forstyrrelser og depression, hvis de er lokaliseret i bestemte områder af hjernen. Måske medfører den svækkede kognition, at psykiske belastninger håndteres dårligere og derved lettere udløser en depression<sup>62</sup>.

Forekomsten af WML ved depression knytter sig til begrebet vaskulær depression, som beskriver sammenhængen mellem WML, vaskulære risikofaktorer (fx hypertension, diabetes og rygning) og depression<sup>63,64</sup>. Hypotesen om vaskulær depression blev formuleret i 1990'erne som en forklaring på den hyppige forekomst af depression i forbindelse med vaskulær sygdom, fx iskæmisk hjertesygdom og apopleksi, og den ligeledes hyppigere forekomst af vaskulær sygdom hos mennesker med depression.



### 3.5 Funktionelle undersøgelser af hjernen

Der er efterhånden foretaget en del undersøgelser af deprimerede patienter, både med *single photon emission computed tomography* (SPECT) og PET, som viser, at der særligt hos de deprimerede patienter, der er psykomotorisk hæmmede, forekommer nedsat blodgennemstrømning i den præfrontale cortex<sup>65</sup>. Denne del af hjernen har betydning for funktioner som planlægning, arbejdshukommelse (*working memory*) og initiativ. Der er imidlertid også fundet afvigelser i basalganglierne og i det limbiske system, herunder i hippocampus. Forandringerne i hippocampus er bl.a. blevet set som et udtryk for en abnorm cerebral håndtering af organismens stressrespons, idet hippocampus har den overordnede styring af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen<sup>56</sup>. Forstyrrelserne i hippocampus kan formentlig også forklare nogle af de kognitive forstyrrelser, der hyppigt forekommer ved depression.

### 3.6 Neuropsykologiske fund

De kognitive forstyrrelser ved depressive tilstande omfatter hukommelsen, koncentrationsevnen og eksekutivfunktionerne. De sidstnævnte funktioner har at gøre med planlægning og initiering af adfærd. Disse forstyrrelser er til stor gene for patienterne, fordi de nedsætter funktionsevnen, herunder evnen til at håndtere sygdommen, og kan medvirke til at forhindre remission, hvis de er tilstrækkeligt udtalte. Det er vigtigt at være opmærksom på, at disse symptomer ofte forsvinder sidst, når depressionen behandles, og at de kan persistere hos nogle patienter.

Neuropsykologisk undersøgelse af en deprimeret patient kan således give værdifulde oplysninger, der kan bruges i behandlingen<sup>66</sup>. Derimod kan man ikke bruge testen alene til sikkert at afklare differentialdiagnosen depression versus demens.

## 4 Opsporing og risikogrupper

### 4.1 Screeningsmetoder

Kun omkring halvdelen af patienter med depression søger egen læge, og en del af de patienter, som gør det, erkendes ikke som depressive, bl.a. fordi de præsenterer sig med fysiske symptomer<sup>3,67</sup>. Omkring 96 % af de patienter, der behandles for depressionssygdommen, behandles ifølge en britisk undersøgelse fra 1999 i almen praksis<sup>68</sup>.

Der er i litteraturen modstridende oplysninger om effekten af systematisk screening for depression i forhold til at sikre, at flere kommer i behandling. Et nyere Cochrane-review viste således kun minimal indflydelse af systematisk screening på graden af diagnostik, behandling og udfald ved depression<sup>69,70</sup>. Der er derimod generel enighed om, at screening for depression i risikogrupper kan bedre udfaldet, fx hos patienter med apopleksi eller hjertesygdom<sup>3</sup> (se afsnit 4.2). Der er endvidere en vis evidens for, at man kan bedre udfaldet af depression ved at iværksætte en struktureret opfølgning på depressionsdiagnostik med uddannelse af både patienter og læger samt inddragelse af andre faggrupper, herunder sygeplejersker i almen praksis, og endelig ved anvendelse af såkaldt *shared care* mellem primærsektoren og psykiatrisk sekundær sektor<sup>3,5,69,71</sup> (se kapitel 13).

Det skal understreges, at der ikke eksisterer én fastlagt metode til opsporing af depression, men snarere flere konkurrerende systemer med hver deres fordele og ulemper. Det er ikke entydigt vist, at man ved anvendelse af spørgeskemaer finder flere med depression eller behandler flere med depression, eller at det bedrer prognosen<sup>72</sup>. En struktureret samtale med de diagnostiske kriterier i erindring og anvendelse af de to screeningsspørgsmål for kernesymptomer (stemningsleje og lyst/interesse) har vist sig at være lige så effektiv til opsporing af depression som anvendelsen af spørgeskemaer<sup>3,73</sup>. Anvendelse af spørgeskemaer, der inkluderer ovennævnte spørgsmål, er dog ofte en hjælp og giver tillige dokumentation, som kan være meget nyttig ved opfølgende samtaler, hvor man vil vurdere udviklingen i de enkelte symptomer. Diagnosen skal herefter bekræftes ud fra ICD-10-kriterierne<sup>8</sup>.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at depressionssymptomer kan forværres eller bedres over ganske kort tid. Vurdering af sværhedsgraden er vigtig, dels fordi det indgår i beslutningen om behandlingsvalg, dels fordi svær depression i sig selv er en invaliderende og ikke sjældent livstruende sygdom, der kræver en hurtig indsats, herunder eventuelt indlæggelse. I den forbindelse er det værd at bemærke, at selvmordsrisikoen ikke er strikt bundet til sværhedsgraden, og derfor bør tilstedeværelsen af selvmordstanker altid vurderes, uanset sværhedsgraden af depressionen. Sværhedsgraden af depression er omtalt nærmere i afsnit 2.3.

I klinisk praksis er kortere screeningsinstrumenter til opsporing af depression meget anvendelige. Kortest – og lettest at anvende til screening – er WHO-5 Trivelsindeks (<http://www.who-5.org>), som er et 5-punkts selvurderingsskema (se appendiks E), som er velundersøgt og fundet sensitivt og specifikt til screening for depression<sup>74</sup>. Symptomscoren ganges med 4, og en sumværdi på under 50 indikerer ”dårlig trivsel”, og man bør da undersøge for depression gennem anvendelse af ét af de nedenstående depressionsspecifikke screeningsinstrumenter. Flere af de monitorerings-/screeningsinstrumenter og *rating scales*, der omtales i referenceprogrammet, kan i øvrigt findes i *Rating scales for affektive lidelser* (kompendium) fra 2004<sup>75</sup>, eller de kan downloades fra Dansk Psykiatrisk Selskabs hjemmeside (<http://www.dpsnet.dk>).

*Major Depression Inventory* (MDI) er et selvurderingsspørgeskema (se appendiks D), der bruger de diagnostiske kriterier direkte fra ICD-10. Skemaet er testet i en række undersøgelser, og der er fundet god overensstemmelse med standardmetoder (*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*,

SCAN)<sup>37</sup> vedrørende både diagnostik og sværhedsgrad<sup>76</sup>. Skemaet bruges i forvejen af en del praktiserende læger.

*Geriatric Depression Scale* (GDS)<sup>77</sup> er et interviewinstrument til måling af sværhedsgrad af depression hos ældre. Oprindelig rummede skalaen 30 spørgsmål, men en kortere udgave med 15 spørgsmål (GDS-15) er valideret i flere undersøgelser og er desuden fundet velegnet som screeningsinstrument for depression hos ældre<sup>78, 79</sup>.

Ved uklare tilfælde eller tilstande med fremtrædende somatisering kan der anvendes bredere spørgeskemaer såsom *Symptom Check List-90* (SCL-90)<sup>80</sup>.

## 4.2 Særlige risikogrupper

I betragtning af det store antal mennesker med depression, som ikke diagnosticeres og kommer i behandling, har man bl.a. i NICE-rapporten<sup>3</sup> overvejet anbefaling af generel screening for depression i befolkningen eller hos den praktiserende læge. Imidlertid finder man, som nævnt ovenfor, screening af udvalgte risikogrupper mest hensigtsmæssig. Disse risikogrupper skal omtales kort nedenfor.

### 4.2.1 Tidligere depression og patienter med depression i familien

Patienter med tidligere depression eller familiær disposition for depression har en øget risiko for at udvikle (nye) depressive episoder<sup>3</sup>.

### 4.2.2 Hjertesygdom

Forekomsten af depression hos patienter med hjertesygdom er forhøjet. Undersøgelser har vist, at op til 20 % af de patienter, der får foretaget hjertekaterisation, og et tilsvarende antal patienter, der udvikler myokardieinfarkt, har depression. En nyere dansk undersøgelse fandt en prævalens af depression på 10 % hos patienter udskrevet efter myokardieinfarkt<sup>81</sup>. Patienter med myokardieinfarkt, som udvikler depression, har ringere chance for at vende tilbage til arbejdsmarkedet, højere risiko for nye infarkter og øget dødelighed. Forekomsten af depression er også øget efter hjertetransplantation og hos patienter med hjerteinkompensation<sup>4</sup>.

### 4.2.3 Apopleksi

Der er en betydelig øget risiko for depression på op til 20-30 % efter apopleksi<sup>4, 82</sup>. Risikoen for død efter apopleksi er øget ved samtidig depression, ligesom prognosen mht. rehabilitering er dårligere<sup>4</sup>. En dansk registerundersøgelse viser desuden, at depression oftere end forventet går forud for en apopleksi<sup>83</sup>. Den bagvedliggende mekanisme kan tænkes at være kardiovaskulære risikofaktorer og ophobning af WML, som nævnt i afsnit 3.4.

### 4.2.4 Smertetilstande

Der er klar sammenhæng mellem depression og sygdomme med kroniske smerter, særligt ved reumatoid artrit, fibromyalgi og rygsmerter<sup>4</sup>.

Smerter og depression optræder ofte samtidigt; deprimerede patienter har ofte smerter, og kroniske smertepatienter er hyppigt deprimerede. Frekvensen af smerteklager hos deprimerede patienter varierer fra 13-100 %. Diffuse smerteklager er associeret med en høj risiko for depression, og det foreslås i ovenstående rapport, at smerter kan ses som et kardinalsymptom i den depressive symptomatologi. Forekomsten af depression hos kroniske smertepatienter varierer fra 1,5-100 %<sup>11, 84</sup>. Rygsmerterpatienter har 3-4 gange større risiko for depression end normalbefolkningen, hvorimod patienter med reumatoid artrit har dobbelt så stor risiko for depression. Kroniske *whiplash*-patienter har højere præmorbiditet og morbiditet af depression end patienter, der bliver raske efter en *whiplash*-

læsion. Depressionstilstanden er da karakteriseret ved en høj score på parametre som lav energi og søvnforstyrrelser, mens parametre som skyld og ensomhed ikke er så hyppigt repræsenteret som hos patienter, der alene lider af depression <sup>85</sup>.

#### 4.2.5 Diabetes mellitus

Patienter, der lider af diabetes mellitus type 1 eller 2, har en øget forekomst af depression <sup>4</sup>, og forløbet af depression hos disse patienter er muligvis dårligere i form af længere depressionsepisoder og større risiko for tilbagefald. Desuden har diabetikere med depression dårligere blodsukkerkontrol og større risiko for komplikationer i forhold til sukkersygen.

#### 4.2.6 Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Der er en øget forekomst af depression hos patienter med KOL. I litteraturen angives varierende prævalens på omkring 40 % <sup>86</sup>. Depression hos KOL-patienter kan overses pga. overlappende symptomer med KOL-sygdommen, fx træthed og søvnforstyrrelser.

#### 4.2.7 Cancer

Generelt er der en øget forekomst af depression hos patienter med kræft <sup>4</sup>. Dette kan skyldes både den psykologiske belastning ved at have en cancersygdom og metaboliske forandringer i kroppen, som påvirker hjernen.

#### 4.2.8 Parkinsons sygdom

Litteraturen angiver meget vekslende prævalenser af depression ved Parkinsons sygdom, men formentlig har op til ca. 40 % af patienterne med Parkinsons sygdom depression <sup>4</sup>. Ofte debuterer patienterne med depression, før de får motoriske symptomer.

#### 4.2.9 Epilepsi

Forekomsten af depression ved epilepsi er formentlig øget i forhold til raske, og der er en kraftigt forhøjet selvmordsrisiko hos patienter med epilepsi <sup>4</sup>.

#### 4.2.10 Lægemedelinduceret depression

Kotlyar et al. (2005) <sup>87</sup> har set på sammenhængen mellem lægemidler og depression hos ældre. Ved en gennemgang af litteraturen fra 1996 og frem til marts 2005 fandt de, at associationen mellem betablokkere og depressive symptomer ikke var så stærk som tidligere antaget, hvilket støttes af SBU-rapporten <sup>4</sup>. De fandt endvidere, at der er utilstrækkelige data for andre antihypertensiva, og angiver, at disse lægemidler muligvis kan forårsage depressive symptomer hos enkelte patienter. Det er usikkert, om kolesterolnænkende lægemidler påvirker stemningsleje og impulsivitet. For non-steroide anti-inflammatoriske præparater (NSAID) eksisterer kun kasuistikker om en sådan sammenhæng, hvilket også er tilfældet for H<sub>2</sub>-receptorblokerende midler. Endelig fandt Kotlyar et al. <sup>87</sup>, at nogle antiepileptika (topiramet) er mere tilbøjelige til at resultere i depressive symptomer end andre. Sammenhængen mellem benzodiazepiner og depression er derimod uklar.

SBU-rapporten anfører, at glukocorticoider og adrenocorticotropt hormon (ACTH) kan udløse depression, hypomani og psykotiske tilstande. Derimod findes der ikke belæg for, at p-piller kan udløse depression. Det er heller ikke påvist, at østrogenreceptorblokerende lægemidler, som anvendes ved brystcancer, kan give depression. Kotlyar et al. nåede samme konklusion vedrørende glukocorticoider og østrogenreceptorblokerende lægemidler. SBU-rapporten angiver endvidere, at antiparkinsonmidlet levodopa har været mistænkt for at kunne udløse depression, men depression er hyppigt forekommende hos patienter med Parkinsons sygdom, også før behandling iværksættes <sup>88, 89</sup>.

Samlet konkluderes det, at der er et meget begrænset antal prospektive kontrollerede undersøgelser, hvilket er særligt problematisk, da mange medicinske tilstande i sig selv er forbundet med en øget forekomst af depression.

### 4.3 Fødsel og graviditet

Det er vigtigt at observere kvinder under graviditeten og i barselsperioden for begyndende depression, idet der i disse perioder er en større risiko for depressionsudvikling end på andre tidspunkter i livet. Forekomsten af depression i graviditeten angives til mellem 7 og 12 % og er formentlig hyppigere i 2. og 3. trimester<sup>90,91</sup>. Forekomsten af depression i barselsperioden angives i litteraturen til mellem 5 og 20 %<sup>4</sup>. En dansk undersøgelse viste, at kvinder, der oplevede psykologisk belastning i graviditeten og/eller følte sig isoleret, havde en stærkt forhøjet risiko for at udvikle fødselsdepression<sup>92</sup>. Kvinder, der tidligere har haft en depression, har 40-50 % risiko for at opleve recidiv i forbindelse med en graviditet, hvis de ikke modtager forebyggende antidepressiv behandling. En sådan behandling ser ud til at mindske recidivrisikoen betydeligt, men kan fx ved medicinsk behandling indebære en potentiel risiko for fosteret. Dette er nøjere omtalt i afsnit 9.1.

### 4.4 Flygtninge og indvandrere

Flygtninge har en højere forekomst af depression, posttraumatisk belastningsreaktion (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) og anden psykiatrisk comorbiditet<sup>93</sup>. Forekomsten af depression hos indvandrere er relateret til graden af integration, socioøkonomisk status og kulturel tilpasning i det nye land<sup>94</sup>. Oplevelser i hjemlandet og årsagen til migrationen er også af afgørende betydning for udvikling af depression hos indvandrere. Blandt indvandrere er der en højere forekomst af depression hos personer, der har tilpasset sig det nye lands kulturmønster, end hos personer, der er utilpassede, således at der hos utilpassede indvandrere kan være større grader af uerkendt depression<sup>95</sup>. En af forklaringerne kan være, at depression hos kulturelt utilpassede ikke betragtes som en sygdom, der kan/skal behandles<sup>96</sup>.

Symptomatologien af depression varierer kulturelt. Således viser undersøgelser, at somatiske symptomer på depression dominerer hos patienter fra ikke-industrialiserede lande, mens der er sjældnere forekomst af de psykologiske symptomer hos disse patienter.

### 4.5 Anbefalinger

#### **Opsporing:**

- C** Isoleret anvendelse af systematisk screening har kun ringe indflydelse på graden af diagnostik, behandling og udfald ved depression og anbefales derfor ikke generelt (III).
- B** Det kan derimod anbefales at screene for depression i risikogrupper, idet man derved kan bedre udfaldet af depression (IIa).
- C** Det kan anbefales at udbygge *shared care* mellem primærsektoren og psykiatrisk sekundær sektor, idet der er evidens for, at man derved kan bedre udfaldet af depression (III).
- B** Det kan anbefales at screene for depression ved anvendelse af to spørgsmål vedrørende stemningsleje og lyst/interesse med efterfølgende verifikation af diagnosen i henhold til ICD-10 (IIa).
- B** Til opsporing og diagnostik af depression anbefales direkte anvendelse af ICD-10's kriterier for depression eller spørgeskemaet MDI (IIb).
- B** Til opsporing af depression kan WHO-5 Trivselsindeks eller GDS desuden anbefales (IIa).

***Risikogrupper:***

**B** Der anbefales rutinemæssig opsporing af depression hos følgende risikogrupper (IIa) <sup>3</sup>:  
Mennesker med:

- Tidligere depression
- Familiær disposition for depression
- Hjertesygdom
- Apopleksi
- Kroniske smertetilstande
- Diabetes
- Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- Cancer
- Parkinsons sygdom
- Epilepsi
- Andre psykiske sygdomme (pga. comorbiditet med depression).

Desuden anbefales rutinemæssig screening for depression hos kvinder, der er gravide, eller lige har født, og hos flygtninge og indvandrere.

# 5 Udredning og differentialdiagnostik

## 5.1 Psykiatrisk udredning

Formålet med den psykiatriske udredning er dels at sikre diagnosen og de oplysninger fra patient og pårørende, der er nødvendige for behandlingen, dels at finde comorbide psykiatriske tilstande, som skal behandles, eller som er vigtige af prognostiske grunde.

Generelt bør den psykiatriske udredning ved depression omfatte følgende:

- Psykiatrisk anamnese – herunder disposition for psykisk lidelse
- Klinisk psykiatrisk undersøgelse i henhold til ICD-10<sup>8</sup>
- Oplysninger fra pårørende og plejepersonale
- Bedømmelse af depressionens sværhedsgrad
- Vurdering af comorbiditet
- Differentialdiagnostiske overvejelser.

### 5.1.1 Psykiatrisk anamnese

Det er helt essentielt at få en grundig psykiatrisk anamnese, herunder oplysninger om disposition for psykisk lidelse, eventuelle tidligere depressive eller maniske episoder og misbrug. Oplysninger fra pårørende om patientens habitualtilstand og sygdomsudvikling er af stor vigtighed, især hvis patienten har manglende sygdomsindsigt. Hvis patienten er indlagt, kan der skaffes vigtige informationer fra plejepersonalet, fx om de depressive symptomer er konstant til stede i en observationsperiode. Plejepersonalets observation kan systematiseres ved at anvende *Depressionsskala for sengeafsnit*<sup>97</sup>. Denne skala adskiller sig fra andre skalaer ved at indeholde *items* om aktivitetsniveau og samspil med andre mennesker. Skalaen kan desuden bruges til vurdering af depressionens sværhedsgrad (se nedenfor). Observationsperioden bør ideelt set være medicinfri og strække sig fra nogle dage til en uge. Tilsvarende observation er også vigtig ved ambulans behandling<sup>3</sup>.

### 5.1.2 Sværhedsgrad

Det er vigtigt at fastslå sværhedsgraden af depression, da svær depression skal behandles anderledes end lettere grader af depression (se kapitel 8). Depressionens sværhedsgrad kan bedømmes ud fra fx Hamiltons Depressionsskala<sup>38</sup> (se afsnit 2.3). Det skal præciseres, at Hamiltons Depressionsskala og lignende skalaer og spørgeskemaer ikke er diagnostiske instrumenter.

## 5.2 Psykiatriske differentialdiagnoser og comorbiditet

Differentialdiagnostik af depression kan være meget vanskelig, og det kliniske indtryk spiller ofte en stor rolle. Som tidligere nævnt er det af stor vigtighed at inddrage pårørende under den diagnostiske udredning, da de kan bidrage med vigtige oplysninger om patientens habitualtilstand og om sygdomsudviklingen. Det er desuden almindeligt for deprimerede mennesker at have en comorbid psykiatrisk lidelse, fx angst i form af socialfobi eller panikangst og forskellige personlighedsforstyrrelser<sup>98</sup>. Hertil kommer en lang række somatiske lidelser, som kan influere på såvel diagnose som behandling og prognose (se nedenfor).

### 5.2.1 Bipolar lidelse

Patienter, der anamnestisk har haft en eller flere maniske episoder, har ikke unipolar depression, men bipolar affektiv lidelse type 1. Patienter med depression og hypomanier har bipolar affektiv lidelse type 2.

Patienter med bipolar affektiv lidelse, som debuterer med depression, kan i praksis ikke skelnes sikkert fra patienter med unipolar depression, før de har haft deres første mani eller hypomani. Det er således forløbet over tid, der adskiller bipolar affektiv lidelse fra unipolar depression og periodisk depression. Distinktionen er vigtig, fordi anvendelse af antidepressiva som eneste behandling til en bipolar patient kan udløse en mani og såkaldt *rapid cycling*, som kan være invaliderende, og fordi patienter med bipolar lidelse skal behandles med stemningsstabiliserende medicin.

### 5.2.2 Skizofreni og andre psykotiske tilstande

Patienter, der opfylder ICD-10-kriterierne for akut forbigående psykose, kroniske paranoide psykoser eller skizofreni, kan ikke samtidig stilles diagnosen unipolar depression. Imidlertid er depressive symptomer almindelige i den prodromale fase af skizofreni, og en del skizofrene patienter udvikler postpsykotiske, depressive tilstande. Derudover kan depressive symptomer hos skizofrene patienter være vanskelige at adskille fra negative symptomer som glædesløshed, inaktivitet og social tilbagetrækning. Vedrørende behandling af depressive symptomer hos skizofrene henvises til Sundhedsstyrelsens *Referenceprogram for skizofreni* (2004) <sup>99</sup>.

### 5.2.3 Angsttilstande

Depression forekommer hyppigt sammen med angst, men dette symptom indgår ikke i ICD-10-kriterierne. Patientens beskrivelse af angst kan dreje sig om en indre uro, utryghed eller egentlige panikanfald. Diagnosen kan da være depression, angst eller blandet depression og angst, afhængigt af symptomkonstellationen og sygehistorien. Hvis angst og depression optræder samtidigt, skal behandlingen af depressionen have første prioritet <sup>3</sup>.

Generelt forværrer forekomst af angstsymptomer prognosen for depressionen <sup>4</sup>. Der er således i nogle undersøgelser fundet dårligere respons på antidepressiv medicin og større risiko for selvmord ved en sådan comorbiditet <sup>100, 101</sup>.

### 5.2.4 Personlighedsforstyrrelser

Undersøgelser af forekomsten af personlighedsforstyrrelser hos deprimerede patienter viser en prævalens mellem 41 og 81 % <sup>102</sup>. Hos personer med personlighedsforstyrrelse er der en høj forekomst af depression. I en undersøgelse af 571 patienter med personlighedsforstyrrelse havde 61 % samtidig depression <sup>103</sup>. Prognosen er ringere hos depressive med personlighedsforstyrrelse <sup>104, 105</sup>. Imidlertid bliver færre patienter med depression og samtidig personlighedsforstyrrelse ifølge ukontrollerede studier behandlet for deres depression <sup>106</sup>.

### 5.2.5 Misbrug

De følgende afsnit beskæftiger sig med misbrug af alkohol, benzodiazepiner, cannabis og ecstasy.

#### 5.2.5.1 Alkohol

Alkoholisme medfører en øget risiko for samtidig depression <sup>107, 108</sup>. Depressive symptomer er meget hyppige i abstinensfasen, hvorfor diagnostik af depression ikke er mulig før flere uger efter ophør af alkoholmisbruget. Sammenhængen mellem alkoholisme og depression kan efter alt at dømme gå begge veje. Alkoholmisbrug kan opstå pga. depression som et forsøg på selvmedicinering, men depression kan også forårsages af misbruget, enten som psykologisk reaktion på misbruget eller pga. forstyrrelser i hjernens transmittersystemer.

#### 5.2.5.2 Benzodiazepiner

Hverken SBU- eller NICE-rapporten omtaler misbrug af benzodiazepiner, men undersøgelser peger på, at benzodiazepiner er den stofgruppe, som oftest bruges i kombination med antidepressiva <sup>109</sup>. Det kan



fx dreje sig om lægeordineret forbrug pga. søvnbesvær, men risikoen for misbrug af benzodiazapiner er øget for mennesker med depression, specielt hvis depression optræder comorbidt med angsttilstande<sup>110</sup>. Som nævnt ovenfor kan man forestille sig en bidirektionel årsagssammenhæng.

### 5.2.5.3 Cannabis

Data fra *Epidemiological Catchment Area Study* (ECA-studiet) viste, at personer, der ikke tidligere havde haft depression, og som tog cannabis, havde en 4 gange forøget risiko for at udvikle depression. Der var ikke øget risiko for, at deprimerede patienter udviklede cannabismisbrug, og således heller ikke belæg for, at cannabis blev brugt som selvmedicinering<sup>4</sup>.

### 5.2.5.4 Ecstasy

Ecstasy (3,4-methylendioxyamfetamin, MDMA) påvirker hjernens serotoninssystem, og nogle dage efter indtagelsen bliver mange dysforiske med irritabilitet samt depressionssymptomer og aggressivitet<sup>4</sup>. Effekten på serotoninssystemet varer i op til et år, og længerevarende depressionssymptomer er beskrevet. Dyreforsøg tyder på, at ecstasy og andre centralstimulantia kan medføre øget cellehenfald, bl.a. i det serotonerge system, men det er usikkert, om noget tilsvarende gør sig gældende hos mennesker<sup>111</sup>.

## 5.2.6 Længerevarende belastningsreaktioner

Kroniske belastninger og negative hændelser kan udløse depression hos sårbare personer. I en engelsk undersøgelse fandt man, at 90 % af de kvinder, der blev deprimerede, forudgående havde været ude for en negativ hændelse, men 80 % af de kvinder, der havde været ude for en negativ hændelse, udviklede ikke depression<sup>4</sup>.

## 5.2.7 Demens

Der synes at være en kompleks sammenhæng mellem depression og demens hos ældre. Depression hos ældre synes at være en risikofaktor for udvikling af Alzheimers sygdom, men depression kan også være et prodromalsymptom på Alzheimers sygdom. Hos patienter med Alzheimers sygdom i tidligt stadium er depression hyppigt forekommende<sup>4</sup>. Det skal bemærkes, at en demensdiagnose ikke bør stilles hos en aktuelt deprimeret patient, eftersom depressive symptomer kan imitere demenssymptomer og således give falsk positivt resultat.

## 5.3 Somatisk udredning

Patienter med depression har øget somatisk sygelighed<sup>4</sup>. Ud over at optræde hos patienter med i forvejen kendt somatisk sygdom, kan depression imidlertid også være et symptom på en endnu uerkendt somatisk sygdom eller en bivirkning ved medicinsk behandling. Der er således god grund til at overveje somatisk sygdom ved depression – og omvendt.

Ud over den psykiatriske anamnese er det således vigtigt, at der er foretaget en grundig somatisk anamnese, hvor der bl.a. udspørges om symptomer på nogle af de sygdomme, som er nævnt i afsnittet om risikogrupper (se afsnit 4.2), herunder hjerte-karsygdom, apopleksi og KOL. Også muligheden for stofskiftesyge samt D- og B-vitaminmangel, især hos ældre, er desuden vigtig at få belyst (se forslag til blodprøver nedenfor).

Kardiovaskulære risikofaktorer, fx forhøjet blodtryk, tobaksrygning, overvægt, sukkersyge og familiær disposition for hjerte-karsygdom, bør altid overvejes på baggrund af anamnesticke oplysninger (fx kost-, motions- og rygevaner). Der bør udføres en grundig objektiv undersøgelse, herunder måling af blodtryk og vægt, som suppleres med relevante blodprøver (se nedenfor).

En grundig medicinanamnese er af stor betydning, da en række medikamenter er beskrevet i kasuistikker som årsager til affektiv sygdom (specielt betablokkere, glukocorticoider og antipsykotika). Der bør tillige udspørges om misbrug af alkohol, medicin eller psykoaktive stoffer (se ovenfor for en generel diskussion af dette).

Endelig er det vigtigt at udspørge om tidligere hovedtraumer og eventuelle følger. Neurologisk undersøgelse skal udføres ved enhver mistanke om organisk/cerebral patologi.

Forslag til et neuropsykiatrisk udredningsprogram for patienter med depression er gennemgået i en nyere publikation af Videbech & Tehrani (2007) <sup>61</sup>.

## 5.4 Parakliniske undersøgelser

Til en grundig psykiatrisk-somatisk udredning hører en række parakliniske undersøgelser. Hvilke undersøgelser der skal indgå i den enkelte patients udredningsprogram, vil ofte være individuelt og bl.a. afhænge af anamnesen og eventuel mistanke om somatisk sygdom. Nedenstående laboratorieprøver bør som minimum overvejes i udredningen af førstegangsdepression og kan suppleres yderligere ved specifikke sygdomme eller mistanke herom.

### 5.4.1 Laboratorieprøver

Forslag til relevante blodprøver er:

- Hæmatologiske kvantiteter (hæmoglobin, trombocytter og leukocytter)
- ”Væsketal” (natrium, kalium og creatinin)
- ”Levertal” (ASAT, ALAT, GGT og LD, eventuelt CDT)
- B12-vitamin (cobalamin) og folat, eventuelt methylmalonat og homocystein
- D-vitamin (S-25-OHD), eventuelt suppleret med S-PTH og basisk fosfatase
- Fastebloodsukker, eventuelt HbA1c
- Lipidprofil (triglycerid, total-cholesterol, HDL og LDL)
- Thyreoidea-prøver (TSH)
- Ioniseret calcium (Ca<sup>++</sup>)
- C-reaktivt protein (CRP)/sedimentationsreaktion (SR).

Man bør desuden overveje urinscreening for misbrugsstoffer.

Der bør altid tages elektrokardiogram (EKG) ved specifik mistanke om hjertesygdom, hos patienter over 50 år og før behandling med tricykliske antidepressiva.

Elektroencefalografi (EEG) er indiceret ved anfaldsfænomener eller mistanke herom.

### 5.4.1 Billeddiagnostiske undersøgelser

MR- eller CT-scanning af hjernen er indiceret ved mistanke om organisk cerebral patologi.

Ekkokardiografi og ultralydsundersøgelse af halskar vil være relevant ved mistanke om kardio- eller cerebrovaskulær sygdom, fx mistanke om en embolikilde.

## 5.5 Neuropsykologisk udredning

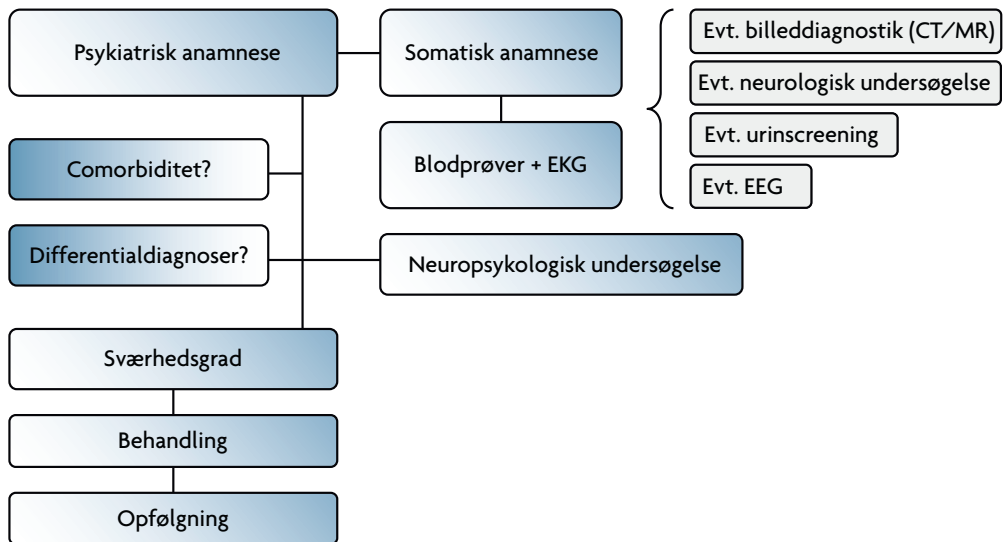
Neuropsykologisk udredning af en patient med depression kan bidrage til en præcis kortlægning af patientens kognitive deficit, således at behandlingen kan målrettes disse <sup>112</sup>. Det kognitive deficit omfatter typisk problemer med hukommelse, overblik og planlægning samt initiativ. Deprimerede

patienter vil ofte være så kognitivt påvirkede i sygdommens sværeste fase, at psykoterapeutisk intervention ikke er relevant, ligesom den sproglige spændvidde og forståelse kan være nedsat. Belysning af patientens kognitive formåen er også vigtig, fordi det muliggør ændringer i miljøet omkring patienten på en eventuel afdeling eller i hjemmet. Psykologiske interventionsformer er beskrevet yderligere i kapitel 11.

Neuropsykologisk undersøgelse af en patient med aktuel depression kan i visse tilfælde bidrage til differentialdiagnosen i forhold til demens sammen med andre undersøgelser, fx hvis det neuropsykologiske deficit er typisk for depression og ikke for Alzheimers sygdom.

Den neuropsykologiske udredning kan med fordel suppleres med en ergoterapeutisk vurdering af eventuelle problemområder i forbindelse med tilrettelæggelse og udførelse af såkaldte *activities of daily living* (ADL-funktioner). ADL er samlebegreb for en række aktiviteter, som henregnes under almindelig daglig livsførelse, fx madlavning, rengøring, indkøb, tøjvask, personlig hygiejne m.m. Vurdering af ADL-funktioner kan fx ske ved brug af det canadiske undersøgelsesredskab, *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM), som er et redskab til måling af patientens tilfredshed med udførelsen af vigtige daglige aktiviteter.

En samlet algoritme for depressionsudredning er skitseret i figur 1.



Figur 1. Udredningsalgoritme

## 5.6 anbefalinger

### Depressionsudredning:

Udredning for depression bør indeholde følgende elementer:

- ✓ Grundig psykiatrisk og somatisk anamnese.
- ✓ Klinisk psykiatrisk undersøgelse i henhold til ICD-10<sup>8</sup>, herunder identifikation af andre psykiske lidelser (fx misbrug, psykose, angstlidelser og tilpasningsreaktioner – se nedenfor).
- ✓ Oplysninger fra pårørende om sygdomsudvikling og symptomer.

- ✓ Hvis patienten er indlagt, kan døgnobservation bidrage med vigtige oplysninger om patientens symptomer (medicinfri observation over flere dage bør tilstræbes, medmindre det drejer sig om en recidiverende depression).
- ✓ Sværhedsgraden vurderes vha. Hamiltons Depressionsskala.
- ✓ Grundig somatisk undersøgelse, inkl. vejning, måling af blodtryk og relevant blodprøvetagning.

***Differentialdiagnoser og comorbiditet:***

C Jf. ovenstående og de risikogrupper, der nævnes i afsnit 4.2, må det anbefales at undersøge for depression hos følgende grupper (III):

Personer med:

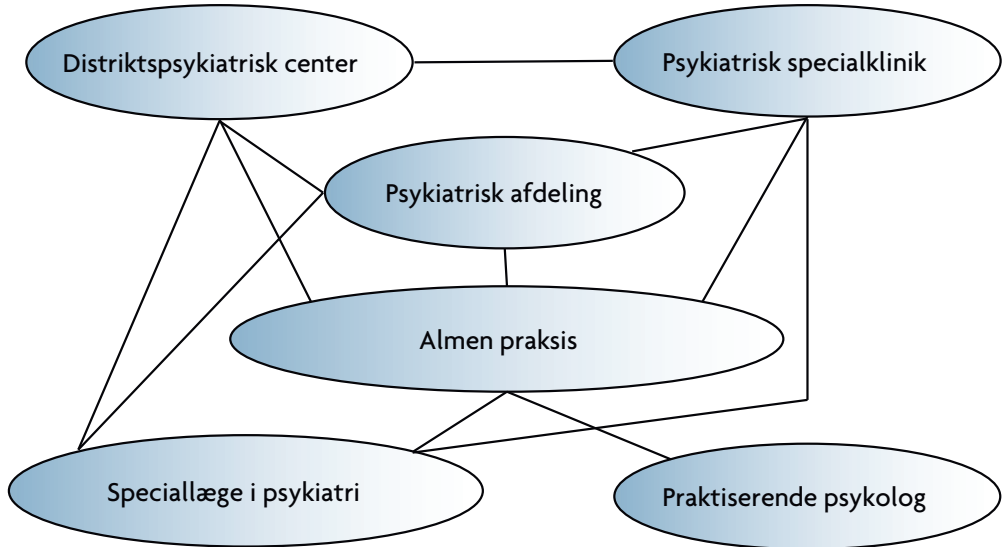
- Angstsymptomer
- Personlighedsforstyrrelse
- Alkoholmisbrug (efter nogle ugers abstinens)
- Cannabismisbrug
- Misbrug af centralstimulantia
- Udsættelse for længerevarende belastninger
- Demens (Alzheimers sygdom)
- Andre hjernelidelser (apopleksi, Parkinsons sygdom, epilepsi etc.)
- Cancer
- Hjertesygdom og lungesygdom
- Endokrinologisk sygdom (særligt diabetes mellitus og stofskiftelidelser).

C Der bør desuden udvises særlig omhu ved patienter med comorbid angst og depression mht. udspørgen om selvmordstanker (III).

- ✓ Optræder depression og angst samtidigt, har behandlingen af depression førsteprioritet.
- ✓ Det anbefales, at ordinerende læge har et indgående kendskab til den depressive patient, før benzodiazepinbehandling igangsættes.

## 6 Visitation til behandling

Etableret behandling af depressive patienter i Danmark finder sted hos praktiserende læger, hos praktiserende speciallæger i psykiatri, i distriktspsykiatriske centre, på psykiatriske afdelinger og psykiatriske specialklinikker samt hos praktiserende psykologer (se figur 2).



**Figur 2. Visitation i sundhedssystemet**

Langt den største del af patienterne med depressiv lidelse behandles som nævnt i almen praksis. Den praktiserende læge tager sig i de fleste tilfælde af hele behandlingsforløbet, men som det fremgår af figuren ovenfor, er der forskellige henvisningsmuligheder.

Følgende forhold er af betydning, når man skal vurdere, hvor i sundhedssystemet en patient kan behandles mest hensigtsmæssigt:

- Den aktuelle depressions sværhedsgrad
- Tidligere forekomst af depressioner – specielt effekten af tidligere behandlingsforsøg
- Forekomst af selvmordstanker
- Forekomst af psykotiske symptomer
- Forekomst af somatiske lidelser
- Tilstedeværelse af kognitive deficit
- Forekomst af angst eller svær søvnløshed
- Mulighed for støtte i hjemmet (netværk).

Indlæggelse er indiceret ved selvmordsfare, psykotiske symptomer (fx hørehallucinationer) samt risiko for udvikling af delirøse tilstande (fx stuporøs tilstand) eller udtalt spise- og drikkevægring. Kognitive symptomer såsom koncentrations- og hukommelsesbesvær kan gøre patienten ude af stand til at klare sig selv og kan således også tale for indlæggelse.

Ved samtidig forekomst af angst og depression er risikoen for selvmord som tidligere nævnt væsentligt større. Dette skal man være opmærksom på, når man overvejer, om en patient kan behandles ambulant.

Herudover bør speciallæge i psykiatri konsulteres ved patienter, som ikke responderer på behandlingen, eller hvis diagnosen er usikker.

## 7 Generelle behandlingsprincipper

### 7.1 Behandlingsmål

Udgangspunktet for depressionsbehandling er en korrekt diagnose. Valget af behandling afhænger herefter af flere forhold, herunder patientens præferencer, depressionens varighed og sværhedsgrad, forskellige behandlingstilbuds tilgængelighed, patientens tidligere erfaringer med behandling og tilstedeværelse af eventuel comorbiditet og aktuelle psykosociale belastninger.

De overordnede mål med behandling af depression er at:

- Opnå remission, dvs. afkorte den enkelte depressive episode, opnå fuldstændig symptomfrihed og genvinde vanligt funktionsniveau
- Minimere de psykologiske lidelser og sociale konsekvenser af depressionen
- Forhindre selvmord
- Forebygge tilbagefald/recidiv.

Ud over de specifikke medicinske og psykologiske behandlingsformer, som omtales i de følgende kapitler, er det generelt af afgørende betydning at inddrage patienten og relevante pårørende i behandlingen. Oplysning om forhold som diagnose, symptomer, prognose og årsagsforhold samt behandlings- og forebyggelsesmuligheder anses i dag for at være et væsentligt element i en god depressionsbehandling. Oplysning og dialog kan i sig selv være med til at bedre sygdomserkendelse og -accept, styrke samarbejdet om behandlingen og bidrage til at mindske den følelsesmæssige belastning hos såvel patienten som patientens pårørende. Behandlerens støtte og vejledning kan desuden medvirke til, at patient og pårørende tilegner sig hensigtsmæssige strategier med henblik på at håndtere sygdomsperioderne og forebygge nye episoder<sup>5</sup>.

### 7.2 Behandlingsadhærens

Det er et velkendt og velbeskrevet problem, at den enkelte patient med depression ikke altid modtager en behandling, der er i overensstemmelse med den tilgængelige viden om god behandling af sygdommen. Samarbejdet mellem patient og behandler kan beskrives som behandlings*compliance* eller behandlingsadhærens. Adhærensbegrebet kan defineres som ”patientens accept af en rekommanderet sundhedsadfærd, herunder om patienten møder til behandling, er engageret i sund livsstil og følger den ordinerede behandling eller det råd, der er givet af sundhedspersonalet”<sup>5, 113</sup>.

**Tabel 5. Faktorer forbundet med nedsat behandlingsadhærens** <sup>5, 113-116</sup>

Sygdomsrelaterede faktorer	Vedvarende depressive symptomer Nedsat kognitiv funktion Psykotiske symptomer Comorbidt misbrug og/eller personlighedsforstyrrelse
Patientrelaterede faktorer	Mangelfuld viden om sygdommen og dens behandling Mangel på familiær og social støtte Nedsat sygdomserkendelse Frygtede bivirkninger Negativ forventning til behandling Patientens negative indstilling til det at tage medicin (fx oplevelse af stigmatisering) Økonomiske vanskeligheder
Behandlingsrelaterede faktorer	Oplevede bivirkninger Medicinens pris Kompliceret behandlingsregime Manglende kontinuitet i behandlingen Manglende tilgængelighed Nedsat behandlingsrespons
Behandlerrelaterede faktorer	Mangelfuld viden om sygdommen og dens behandling Ringe evne til at etablere kontakt til og alliance med patienten

Behandlingsadhærens kan gradueres som absolut til stede, partiel, intermitterende eller helt fraværende. Tabel 5 indeholder en oversigt over faktorer, der har vist sig at spille en rolle for nedsat behandlingsadhærens ved depression.

Ifølge Lingam & Scott (2002) <sup>113</sup> peger undersøgelser på, at 30 % af patienterne med depression ophører med antidepressiva inden for den første måned, mens op mod 50 % ophører med antidepressiva i vedligeholdelsesfasen.

En registerundersøgelse fra Fyns Amt viste, at ca. en tredjedel af de patienter, som startede i antidepressiv behandling, ophørte med denne behandling inden for et halvt år <sup>14</sup>. Neumeyer-Gromen et al. (2004) <sup>117</sup> har i en metaanalyse fundet, at undervisningsprogrammer om depressionssygdommen kan bedre behandlingsadhærens ved depression. Patientens adhærens til behandlingen kan imidlertid også bedres, hvis lægen, sygeplejersken og/eller kontaktpersonen er ekstra opmærksom og yder hyppigere kontakt og støtte i følgende faser af behandlingsforløbet <sup>118</sup>:

1. Når en medicinsk behandling indledes og i de første uger af behandlingen (information om virkninger og bivirkninger)
2. Hvis der opstår bivirkninger af den medicinske behandling
3. Når patienten selv skal til at tage ansvar for behandlingen (købe og selv huske at tage medicinen og indarbejde rutiner, der sikrer medicinindtagelsen)
4. Når patienten ikke længere oplever det som nødvendigt at tage medicinen (vedkommende har fx ingen symptomer og betragter sig selv som rask)
5. Når der bliver usikkerhed om anvendelse af anden ordineret medicin, håndkøbsmedicin samt om alkohol- og nikotinformbrug
6. Hvis patienten skal behandles i længere tid (fx i forebyggelsesøjemed).

### 7.3 Pårørende og det øvrige netværk

Depressionssygdommen er forbundet med en øget følelsesmæssig belastning for de pårørende, ligesom social isolation og mangelfuld støtte fra patientens netværk i sig selv kan være med til at vedligeholde



eller forværre depression <sup>4</sup>. Ved patientens netværk forstås familie, venner, bekendte, kolleger eller medstuderende, professionelle hjælpere m.fl.

Netværket har stor betydning i depressionsbehandlingen i forbindelse med både opsporing, behandling og forebyggelse. De pårørende kan i starten af behandlingen som regel yde et væsentligt bidrag til forståelse af patientens habituelle tilstand samt tidligere og aktuelle funktionsniveau. Pårørende har desuden behov for løbende information om og vejledning i, hvordan de bedst kan støtte patienten i hverdagen og mht. de valg, patienten skal tage, fx i forhold til den tilbudte behandling. Såvel patienter som pårørende kan have nytte af kontakt til patient- og pårørendeforeninger, hvor man udveksler erfaringer med og får støtte fra mennesker i samme situation <sup>3</sup>. Børn af forældre med depression har vist sig at være en særligt sårbar gruppe, der ofte har behov for støtte og professionel hjælp <sup>119</sup>.

## 7.4 Livsstilsfaktorer

Nogle former for usund livsstil synes at kunne udløse, vedligeholde eller forværre depression, ligesom patienter med depression har sværere ved at opretholde en sund livsstil, fx mht. kost, søvnhygiejne og motion. Der er særligt dokumentation for, at alkohol og i nogen grad cannabis kan udløse eller forværre depression <sup>4</sup>.

Flere studier viser, at tobaksrygere er overrepræsenterede blandt mennesker med depression. Adskillige undersøgelser tyder på, at sammenhængen er cirkulær: depression øger risikoen for, at patienten begynder at ryge, og tobaksrygning kan øge risikoen for, at en person får sin første depression <sup>120, 121</sup>. Muligvis skyldes sidstnævnte fænomen, at rygning medfører atherosclerose, som kan medføre *white matter lesions* i hjernen (se afsnit 3.4), som atter er associeret til depression. Imidlertid er det også velbeskrevet, at rygeophør kan fremprovokere depression <sup>122</sup>.

Til livsstilsfaktorer hører også begrebet stress, som er nærmere omtalt i afsnit 3.2.

## 7.5 Generelt om undersøgelser af behandlingseffekt

Evidensen for en given behandlings effekt belyses i de følgende kapitler og bygger især på randomiserede undersøgelser. Nedenfor opsummeres en række generelle forhold, der er vigtige at tage i betragtning, når man vurderer dels resultaternes gyldighed, dels om de kan generaliseres til brug i den kliniske dagligdag.

1. Betegnelsen depression dækker et meget bredt spektrum af lidelser fra lette og forbigående tilstande til svære tilbagevendende og kroniske tilstande. Lidelsens sværhedsgrad og varighed kan have stor betydning for effekten af en bestemt behandling, og det kan på den baggrund være svært at overføre undersøgelsesresultater fra én gruppe af patienter til en anden <sup>5</sup>. I mange undersøgelser indgår blandede grupper af patienter med både moderate og sværere depressioner, hvilket gør det svært at skelne mellem behandlingseffekten for de respektive grupper. I de fleste studier savnes desuden mål for behandlingseffekt, som går ud over symptomniveauet, fx mål for psykosocial funktion.

2. Det er velkendt, at randomiserede undersøgelser under velkontrollerede forhold af en udvalgt gruppe af patienter typisk viser en større behandlingseffekt end under naturalistiske forhold. Behandlingsadhærensens hos patienter er ofte bedre i undersøgelser end under naturalistiske forhold <sup>5</sup>. Desuden er patienter med depressive lidelser i klinisk praksis i højere grad præget af komplicerende comorbide tilstande end de patienter, der indgår i undersøgelser.

3. Generelt er der få gode undersøgelser, der kan leve op til de strengeste metodekrav til randomiserede undersøgelser. De fleste studier har metodemæssige vanskeligheder og estimerer

forskellen i behandlingseffekt til at være større, end det er tilfældet i undersøgelser af god kvalitet<sup>3-5</sup>. Forskelle i design kan desuden gøre det vanskeligt at sammenligne undersøgelserne. Undersøgelser viser desuden, at forskere, der på forhånd foretrækker en bestemt terapeutisk retning eller et bestemt medicinpræparat, har tendens til at overestimere effekten af den foretrukne intervention<sup>4</sup>.

Det er vigtigt at gøre sig klart, at de fleste farmakologiske langtidsundersøgelser er fortsættelsesstudier, hvis resultater strengt taget kun kan overføres til patienter, som har opnået respons i forbindelse med en akut behandling med det pågældende lægemiddel. Der er næsten ingen undersøgelser, som belyser, hvordan man bedst behandler det relativt store antal patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af en given behandling, herunder belyser anvendelsen af forskellige kombinationer af lægemidler. Mht. prædiktorer for effekt er den eksisterende viden ligeledes sparsom<sup>123</sup>.

## 7.6 anbefalinger

### ***Behandlingsadhærens:***

- ✓ Patienter og relevante pårørende bør informeres mundtligt og også gerne skriftligt om depressionssygdommen, dens forløb og behandlings- og forebyggelsesmuligheder, herunder om virkninger og bivirkninger ved behandlingen (se også afsnit 11.1.9 om psykoekudation).
- A Undervisningsprogrammer om depressionssygdommen kan anbefales som en metode til at bedre behandlingsadhærens (Ia).
- ✓ Information om og støtte til den medicinske behandling bør ske fortløbende og have særligt sigte på de kritiske tidspunkter i behandlingsforløbet.

### ***Pårørende:***

- ✓ Det anbefales, at behandleren gør en aktiv indsats for at inddrage pårørende i behandlingsforløbet, når det skønnes relevant og er i overensstemmelse med patientens ønske.
- ✓ Pårørende bør tilbydes information om og vejledning i, hvordan de bedst kan støtte patienten i de forskellige faser af et sygdomsforløb.
- ✓ Det anbefales, at skriftlig information om depressionssygdommen og dens behandling er tilgængelig på behandlingsstederne.
- ✓ Det anbefales, at der findes tilbud om patient- og pårørendegrupper på behandlingsstederne.
- ✓ Det anbefales, at patienter og pårørende informeres om patient- og pårørendeforeninger.
- ✓ Det anbefales, at behandleren er særlig opmærksom på eventuelle børn af patienter med depression og ved behov orienterer om relevante behandlingstilbud og støtteforanstaltninger.

### ***Livsstilefaktorer:***

- ✓ Det anbefales, at behandleren informerer, rådgiver og vejleder om sund livsstil med udgangspunkt i den enkelte patients behov.

## 8 Farmakologisk behandling af aktuelle episoder

Behandling med antidepressive lægemidler inddeles traditionelt i akut behandling, vedligeholdelsesbehandling og forebyggende behandling. Formålet med den akutte, medikamentelle antidepressive behandling er at opnå fuldstændig symptomfrihed (remission) og genoprette det sociale funktionsniveau.

Inden antidepressiv behandling indledes, skal patienten være grundigt undersøgt, såvel psykiatrisk som somatisk (se kapitel 5).

### 8.1 Opdeling af antidepressiva

Antidepressiva er en fællesbetegnelse for medikamenter med antidepressiv virkning. De inddeles traditionelt i nedenstående grupper:

- Neurotransmittergenoptagshæmmere
- Noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva
- Tricykliske antidepressiva
- Monoaminoxidasehæmmere.

Neurotransmittergenoptagshæmmerne omfatter selektive serotoningenoptagshæmmere (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), selektive noradrenalingenoptagshæmmere (*noradrenalin reuptake inhibitor*, NARI) og kombinerede serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (*serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor*, SNRI), sidstnævnte også kaldet *dual action*-antidepressiva. Disse stoffer øger koncentrationen af serotonin henholdsvis noradrenalin (eller begge dele) i synapsespalten og fremmer derved neurotransmissionen i det pågældende system.

Dertil kommer de noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (*noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*, NaSSA), som hæmmer de præsynaptiske  $\alpha_2$ -adrenerge receptorer, hvorved både serotonin- og noradrenalinaktiviteten øges postsynaptisk.

De klassiske tricykliske antidepressiva (TCA) hæmmer både optagelsen af serotonin og noradrenalin, men i varierende omfang. Stofferne påvirker desuden flere andre neurotransmittere og receptorer, hvilket har betydning for stoffernes relativt mange bivirkninger.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) virker ved at hæmme enzymet, som nedbryder det præsynaptiske neurons indhold af bl.a. serotonin, noradrenalin og dopamin, hvorved mængden af transmittere, der kan frigøres til synapsespalten, øges. Enzymet findes i to former, hvor type A især nedbryder serotonin, noradrenalin og adrenalin, mens type B primært nedbryder dopamin og tyramin. Lægemidler, der hæmmer type A, har antidepressiv virkning. Enzymhæmningen er enten irreversibel eller reversibel (*reversible inhibitor of monoamine oxidase type A*, RIMA).

Yderligere information om de enkelte lægemidler findes i Medicin.dk (<http://www.medicin.dk>).

### 8.2 Effekt og valg af antidepressiva

Antidepressive lægemidler anvendes primært ved behandling af depression af moderat til svær grad. Flere antidepressive lægemidler virker også på andre psykiske lidelser, fx angst og *obsessive-compulsive disorder* (OCD).

I alle metaanalyser er behandling med antidepressiva statistisk signifikant bedre end placebo (evidensstyrke A), men hvis ikke-publicerede undersøgelser medtages i analyserne, er forskellen mellem lægemiddel og placebo kun 2 point på Hamiltons Depressionsskala <sup>124</sup>. Bedømt ud fra resultaterne fra klinisk kontrollerede undersøgelser kan behandlingseffekt opnås hos omkring halvdelen til to tredjedele af patienterne i løbet af 6-8 uger (evidensstyrke A), idet der enten opnås remission eller respons i nogen grad <sup>4</sup>. For flere patientgrupper er der imidlertid meget sparsom forskningsmæssig dokumentation for behandlingseffekt; fx er der meget få undersøgelser af patienter over 80 år, og for børn og unge findes ingen studier med en varighed på over 10 uger.

I et stort naturalistisk studie af op til 12 ugers varighed opnåede kun 28 % af patienterne remission i henhold til Hamiltons Depressionsskala <sup>125</sup>. En af forklaringerne på dette forholdsvis dårlige resultat er, at 80 % af patienterne havde anden psykiatrisk og somatisk comorbiditet. Patienter med psykiatrisk og somatisk comorbiditet ekskluderes normalt fra klinisk kontrollerede undersøgelser. Undersøgelsen viste også, at der skulle op til 4 behandlingsforsøg til, før to tredjedele af patienterne opnåede remission.

Under naturalistiske forhold må det derfor konkluderes, at hver tredje patient opnår et tilfredsstillende resultat (remission), hver tredje opnår en vis effekt (respons) og hver tredje opnår en utilfredsstillende effekt af akut antidepressiv behandling, sidstnævnte enten pga. udeblivende effekt eller pga. bivirkninger (evidensstyrke B). Se afsnit 9.4 vedrørende behandling af somatisk syge med antidepressiva.

En gennemgang af effekten af en række forskellige antidepressiva med indbyrdes sammenligninger og ækvieffektive doser kan findes på Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF's) nationale rekommandationsliste for psykofarmaka (<http://www.irf.dk>).

### 8.2.1 Depression af let grad

Ved lettere grader af depression er behandling med antidepressiva ikke overbevisende bedre end placebo (evidensstyrke B) <sup>3</sup>. Når store studier, der inkluderer ikke-indlagte patienter, viser en relativt lille forskel på effekten af antidepressiv medicin og placebo, skyldes det formentlig, at man har inkluderet lettere tilfælde, hvor placeboeffekten vides at være størst og effekten af medicin mindst, som en stor metaanalyse af Khan et al. (2005) konkluderede <sup>126</sup>. Sammenlignende studier viser ingen forskel på effekt af antidepressiv medicin og visse psykoterapiformer, fx kognitiv terapi, ved depression af let grad. En eventuel effekt af antidepressive lægemidler indtræder dog hurtigere end effekten af psykologisk behandling (evidensstyrke B).

### 8.2.2 Depression af moderat grad

Ved behandling af depression af moderat grad er der ingen overbevisende forskel på effekten af forskellige antidepressive lægemidler, som alle er bedre end placebo (evidensstyrke A). Det anbefales i NICE-rapporten, at behandling med antidepressiva bør tilbydes alle patienter med depression af moderat sværhedsgrad, før der tilbydes psykologisk behandling. Dette er begrundet i utilstrækkelig tilgængelighed af psykoterapi og af økonomiske årsager.

I NICE-rapporten og i en dansk vejledning <sup>127</sup> anbefales SSRI som førstevalgspræparater. Begrundelsen er, at SSRI er lige så effektive som TCA i de fleste undersøgelser af ikke-hospitaliserede patienter (evidensstyrke A). Desuden afbryder færre patienter behandlingen med SSRI. TCA bør, af hensyn til bivirkningsprofilen, være forbeholdt patienter med depression af svær grad (se nedenfor). Desuden bør kun speciallæger i psykiatri og andre læger med særlig erfaring bruge disse præparater til ambulante behandling pga. risikoen for farlige forgiftninger i suicidalt øjemed, ligesom man altid bør anvende terapeutisk drogemonitorering (TDM). Se i øvrigt figur 3, der indeholder en behandlingsalgoritme for unipolar depression.

Der er næppe forskel på effekten af de forskellige SSRI – med en enkelt undtagelse. Selvom der endnu er for få undersøgelser til at drage sikre konklusioner, tyder det på, at escitalopram-præparater virker lidt bedre end andre SSRI<sup>128</sup>. Forskellen er dog beskedent, svarende til 1 point på Hamiltons Depressionsskala, og den kliniske betydning af denne forskel er diskutabel.

### 8.2.2.1 Dual action versus SSRI

Venlafaxin (75-375 mg) er i nogle, men ikke alle, undersøgelser fundet mere effektivt end SSRI-præparater som fluvoxamin, fluoxetin eller paroxetin<sup>129-131</sup>. Effekten af venlafaxin (75-225 mg) har vist sig at være på niveau med escitalopram ved behandling af patienter med moderat depression<sup>128, 132, 133</sup>. I NICE-rapporten anbefales det dog, at venlafaxin ikke anvendes som førstevalgspræparat, ligesom man fraråder brug af dette præparat til behandling af patienter med hjertesygdom (evidensstyrke C) og ubehandlet hypertension. Det samme gælder formentlig for duloxetin.

Duloxetin (80-120 mg) har i flere randomiserede kontrollerede studier af patienter med depression af let til moderat grad (HAM-D<sub>17</sub> = 15-22) vist sig at være på niveau med fluoxetin (20 mg) eller paroxetin (20 mg)<sup>134-136</sup>. Duloxetin er først introduceret efter publiceringen af NICE- og SBU-rapporterne. Vedrørende duloxetin, paroxetin og escitalopram tyder nyere data endvidere på, at der er en vis dosis-respons-sammenhæng, idet mindre doser virker bedst ved lettere grader af depression, mens større doser har bedst virkning ved sværere grader af depression<sup>137-140</sup>.

### 8.2.2.2 NaSSA, NARI og MAO-hæmmer versus andre antidepressiva

Mirtazapin har vist sammenlignelig effekt med venlafaxin<sup>141</sup> og flere SSRI-præparater som fluoxetin og sertralin<sup>142-144</sup>. Desuden har man vist effekt svarende til clomipramins og amitriptylins hos patienter med svær depression<sup>145</sup>, omend en enkelt undersøgelse af hospitaliserede patienter har vist ringere effekt sammenlignet med imipramin<sup>146</sup>. Effekten af reboxetin, som er et NARI-præparat, synes hos svært deprimerede at være på linje med imipramins i lille dosis på 50 mg<sup>147</sup>, mens sammenligninger med SSRI har vist samme eller lidt bedre virkning<sup>148, 149</sup>. Hos svært deprimerede patienter har den irreversible MAO-hæmmer isocarboxazid haft en lidt bedre virkning end andre antidepressiva, mens den reversible MAO-hæmmer moclobemid (RIMA-typen) har haft en lidt ringere virkning<sup>150</sup>. Specielt har præparatet vist sig at virke svagere end clomipramin<sup>151</sup>.

### 8.2.3 Depression af svær grad

I flere danske behandlingsvejledninger anbefales monoterapi med TCA (eller elektrokonvulsiv terapi (ECT) – se kapitel 12) ved svær, melankoliform depression og ved depression med psykotiske symptomer<sup>127, 152</sup> (se også behandlingsalgoritmen i figur 3). Dette støttes til dels af SBU-rapporten, som anfører, at der findes belæg for, at TCA (amitriptylin og clomipramin) har en noget større effekt end andre typer antidepressiva ved behandling af svær depression hos hospitaliserede patienter (evidensstyrke B). Ifølge SBU-rapporten er betydningen af denne forskel dog usikker. En metaanalyse bekræfter, at TCA er bedre end SSRI'erne ved behandling af indlagte patienter<sup>153</sup>.

Den danske præference for TCA ved svære depressioner stammer fra tre danske undersøgelser af hospitaliserede patienter. I alle tre undersøgelser viste et TCA-præparat (clomipramin) i fikseret dosis bedre effekt end citalopram, paroxetin og moclobemid<sup>151, 154, 155</sup>.

Når man anvender TCA, skal der, inden behandlingen indledes, foretages EKG og måling af ortostatisk blodtryk. Behandlingen bør kontrolleres ved måling af TCA i plasma efter en uges behandling og en uge efter eventuel dosisjustering. I Medicin.dk (<http://www.medicin.dk>) er anbefalede plasmaværdier for TCA angivet.

Behandling af indlagte patienter med svær depression med venlafaxin eller mirtazapin har fundet en vis udbredelse. Evidensen herfor er imidlertid mangelfuld, idet der ikke er udført klinisk kontrollerede undersøgelser på indlagte patienter, hvor venlafaxin og mirtazapin er sammenlignet med TCA i sufficente doser. Eneste undtagelse er en undersøgelse fra 1996, hvor imipramin var signifikant bedre end mirtazapin <sup>146</sup>.

### 8.3 Depression med psykotiske symptomer

Den mest effektive behandling af depression med psykotiske symptomer er ECT (evidensstyrke B). Ældre studier fandt, at kombinationer af TCA og antipsykotisk medicin var bedre end monoterapi med TCA og monoterapi med antipsykotisk medicin. For nylig er der dog publiceret et systematisk review med metaanalyse, som viser, at den mest effektive medikamentelle behandling af depression med psykotiske symptomer er monoterapi med TCA under plasmakontrol. Hvis TCA i monoterapi ikke er tilstrækkelig, bør TCA kombineres med et antipsykotisk lægemiddel <sup>156</sup>. Samme undersøgelse fraråder monoterapi med antipsykotiske lægemidler.

En samlet klinisk vejledning for behandling (behandlingsalgoritme) af unipolar depression fremgår af figur 3.

### 8.4 Dysthymi

Ved dysthymi (vedvarende, lettere depressiv forstemning) har antidepressiv behandling større effekt end kortvarig kognitiv adfærdsterapi (evidensstyrke B).

### 8.5 Hvor længe skal man afvente effekt?

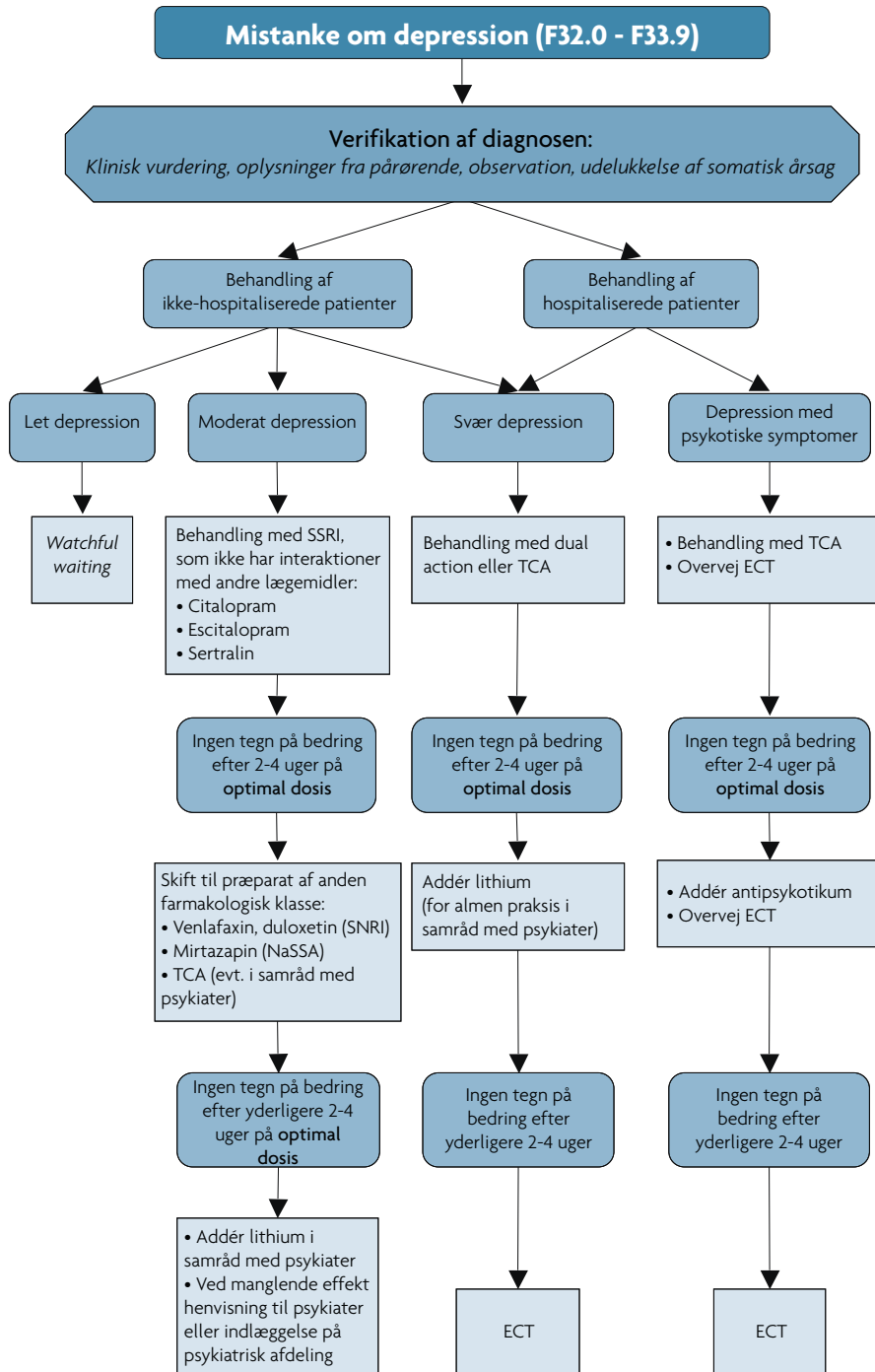
Mange væsentlige kliniske spørgsmål ved antidepressiv behandling er utilstrækkeligt belyst, fx hvor længe man skal afvente effekten af en påbegyndt behandling, inden dosis ændres eller der skiftes til et andet præparat. Afgørelsen af, hvor længe man skal afvente effekt af en iværksat medikamentel behandling, før man ændrer denne, kan være vanskelig, og flere forhold skal tages i betragtning: sygdommens sværhedsgrad, den tidligere behandlingshistorie, forekomsten af bivirkninger, patientens og de pårørendes holdninger og forventninger etc.

Undersøgelser tyder på, at begyndende effekt (partielt respons) inden for de første 2 ugers behandling er en stærk prædiktør for et vellykket behandlingsresultat <sup>157,158</sup>. Begyndende effekt er defineret som 20 % reduktion på Hamiltons Depressionsskala.

Som anført i figur 3 anbefales det at optrappe til den anbefalede dosis af et givet stof og derefter afvente 2-4 uger. Generelt gælder det, at for SSRI- og *dual action*-præparater kan optrapning i ukomplicerede tilfælde ske over ca. 1 uge. For TCA anbefales optrapning over flere uger pga. bivirkninger. Hos ældre og hos personer med medicinsk sygdom eller kendt tendens til bivirkninger overvejes yderligere 1-2 uger til optrapning.

Ved partielt respons øges dosis yderligere under hensyntagen til bivirkninger og de gængse anbefalinger i fx Medicin.dk. Under ambulant behandling er det ikke muligt at øge dosis så hurtigt, som under indlæggelse, hvorfor længere tid forventes, inden optimal dosis nås. Målet bør principielt altid være fuldt respons. Det er imidlertid utilstrækkeligt belyst, hvor lang tid behandlingen skal vare, før fuld symptomfrihed kan forventes.

Hvis patienten igennem 2-4 uger har været på maksimal dosis uden noget respons, overvejes præparatskift til en anden farmakologisk klasse (se figur 3 og nedenfor).



**Figur 3. Behandlingsalgoritme: klinisk vejledning for medicinsk behandling og ECT ved unipolar depression**

## 8.6 Ved manglende effekt af antidepressiva

I flere danske og udenlandske behandlingsvejledninger anbefales det, at man ved manglende effekt skifter til et antidepressivum med en anden farmakodynamisk virkningsprofil <sup>127, 152, 159</sup>. SBU-rapporten konkluderer, at der er begrænset belæg for nytten ved at skifte mellem præparater med forskellig effekt på det noradrenerge og serotonerge system, men der er et presserende behov for flere studier.

I et netop publiceret systematisk review har man opgjort nytten af at skifte fra ét præparat til et andet inden for SSRI-gruppen <sup>160</sup>. Konklusionen er, at der ikke er videnskabelig dokumentation for nytten af et sådant skift.

Der findes videnskabeligt belæg for potensering af behandlingen med lithium (evidensstyrke A). En velgennemført metaanalyse af placebokontrollerede undersøgelser viser, at potensering af TCA, fluoxetin og citalopram med lithium medfører effekt i løbet af 14 dage hos 50 % af patienterne mod 23 % ved potensering med placebo (NNT = 3,7) <sup>161</sup>.

En undersøgelse fra 2006 tyder på, at potensering med trijodthyronin (T3) har samme effekt som potensering med lithium (evidensstyrke A) <sup>162</sup>. Trijodthyronin er ikke et registreret lægemiddel i Danmark, men thyroxin kan overvejes.

ECT kan også anvendes ved terapiresistente depressioner (se kapitel 12).

I forhold til vores viden om ovennævnte augmentationsstrategier er evidensen for følgende kombinationsbehandlinger svagere: 1) kombination af SSRI/TCA og NaSSA (mianserin eller mirtazapin), 2) kombination af antidepressiv behandling og benzodiazepiner, 3) kombination af antidepressiv behandling og pindolol (non-selektiv betablokker) og 4) kombination af antidepressiv behandling og folinsyre.

Augmentation af antidepressiva med antipsykotisk medicin til ikke-psykotiske patienter med depression er ikke tilstrækkeligt undersøgt til at kunne anbefales generelt <sup>3</sup>. Man skal være opmærksom på risikoen for eventuelle irreversible neurologiske bivirkninger.

## 8.7 Vedligeholdelsesbehandling

Når symptomerne på depression er forsvundet under antidepressiv behandling, er der stor risiko for tilbagefald, hvis ikke behandlingen fortsætter med samme dosis af det antidepressive lægemiddel i mindst 6 måneder (evidensstyrke A). Meget tyder dog på, at forlængelse af behandlingen med mindst 1 år formindsker risikoen yderligere.

Det er vigtigt, at patienten orienteres om risikoen for recidiv ved behandlingens ophør. Faktorer, som prædicerer høj risiko for tilbagefald, er <sup>17, 163-165</sup>:

- Flere tidligere depressive episoder
- Lang varighed af depression før behandling
- Andre comorbide psykiske lidelser
- Sværere symptomer, specielt angst og agitation
- Restsymptomer trods behandling
- Persisterende psykosociale belastninger.

Specielt persisterende restsymptomer er én af de stærkeste prædiktorer for tilbagefald. Vedligeholdelsesbehandlingen gennemgås nærmere i kapitel 10.



## 8.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved den medicinske behandling kan forveksles med persisterende depressive symptomer. Bivirkningerne er forskellige for antidepressive lægemidler med forskellige farmakodynamiske virkningsmekanismer; fx bliver behandlingen afbrudt pga. bivirkninger i 10 % færre tilfælde, hvis patienten behandles med SSRI, end hvis patienten behandles med TCA (evidensstyrke A).

Der henvises til Medicin.dk (<http://www.medicin.dk>), hvor bivirkningsprofiler og interaktioner for de enkelte antidepressiva er beskrevet.

## 8.9 Suicidalrisiko ved anvendelse af antidepressiv medicin

Det har i de senere år været debatteret, om antidepressiv medicin øger risikoen for selvmord eller selvskadende adfærd. Ifølge NICE-rapporten er evidensen herfor meget svag. Et par meget store og velgennemførte undersøgelser tyder på, at opstart af antidepressiv behandling ikke øger risikoen for selvmord eller selvskadende adfærd hos voksne<sup>166, 167</sup>. I en nyere engelsk undersøgelse fandt man imidlertid venlafaxin associeret med en højere selvmordsrisiko, sammenlignet med bl.a. citalopram og fluoxetin<sup>168</sup>, hvorfor venlafaxin indtil videre bør være forbeholdt patienter med svær depression og indlagte patienter med behov for højdosisbehandling. Hos børn og unge er forskningsresultaterne mindre entydige, idet 2 studier ikke finder forøget risiko<sup>166, 167</sup>, og 1 studie viser en lille overrisiko<sup>169</sup>.

Under alle omstændigheder anbefales det som minimum at følge patienten med ugentlige samtaler i starten af behandlingen for bl.a. at vurdere effekt af behandlingen, bivirkninger og adhærens<sup>3</sup>.

## 8.10 Andre former for medicinsk behandling (fiskeolie, folinsyre og perikon)

Omega-3-fedtsyre (fiskeolie) i kombination med antidepressive lægemidler kan muligvis forstærke den antidepressive effekt, men behandlingsvarighed og optimal dosis er ikke fastlagt. Behandling af depression med omega-3-fedtsyre i monoterapi synes ikke bedre end placebo<sup>4</sup>.

Folinsyre tilhører gruppen af B-vitaminer og har bl.a. betydning ved celledelingen og omsætningen af aminosyrer. Folsyre, folat og folacin er navne på de naturligt forekommende former; folinsyre er den syntetiske form. Der er et vist belæg for, at folinsyre i kombination med antidepressive lægemidler kan forstærke den antidepressive effekt, men behandlingsvarighed og optimal dosis er ikke fastlagt (evidensstyrke B)<sup>4</sup>. Behandling af depression med folinsyre i monoterapi er utilstrækkeligt belyst.

Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*, hyperikum, Skt. Johns urt, ”grønne lykkepiller”) hører til de klassiske lægeplanter. Der er evidens for, at perikon har en vis effekt ved let og moderat depression (evidensstyrke C)<sup>3</sup>. Trods dette kan behandling med perikon ikke anbefales, da den optimale dosis ikke er fastlagt, og de enkelte præparater indeholder forskellige mængder af det aktive stof hypericin. Desuden er der klinisk betydelige interaktioner med andre lægemidler, fx p-piller, antikoagulanter og antiepileptika.

Forsøg med s-adenosylmethionin (SAM) i monoterapi giver et vist belæg for effekt, men behandlingsvarighed og optimal dosis er endnu ikke fastlagt (evidensstyrke B)<sup>4</sup>.

## 8.11 Anbefalinger

### ***Depression af let grad:***

- C Depression af let grad behøver almindeligvis ingen medicinsk antidepressiv behandling, medmindre det drejer sig om recidiverende depression; man anbefaler *watchful waiting* eller støttende samtaler (III).

### ***Depression af moderat grad:***

- ✓ Som førstevalg til behandling af depression af moderat grad anbefales de SSRI-antidepressiva, som har færrest interaktioner med andre lægemidler.
- ✓ Som andetvalg anbefales *dual action*-præparater eller tricykliske antidepressiva (TCA).
- ✓ Pga. TCA's bivirkningsprofil og toksicitet ved overdosis bør behandling af ambulante patienter med disse præparater varetages af læger med særlig erfaring. Man bør anvende terapeutisk drogemonitorering (TDM).

### ***Depression af svær grad:***

- A Ved depression af svær grad hos indlagte patienter anbefales brug af TCA eller ECT (Ia).
- A Til ikke-indlagte patienter anbefales SSRI, *dual action*-præparater eller TCA; konferér eventuelt med en speciallæge i psykiatri (Ia).

### ***Depression med psykotiske symptomer:***

- A Ved depression med psykotiske symptomer anbefales TCA eller ECT. Ved behandling med TCA suppleres med antipsykotisk medicin, hvis der er utilstrækkelig effekt efter 2-3 ugers monoterapi (Ia).

### ***Ved manglende effekt:***

- ✓ Ved partiel effekt af antidepressiv medicin inden for de første uger kan dosisøgning forsøges under hensyntagen til bivirkningerne. Ved manglende effekt efter 2-4 uger på optimal dosis skiftes til antidepressivt lægemiddel af anden farmakologisk klasse (se figur 3).
- A Potensering med lithium (Ia) eller thyroideahormon (Ib) kan forsøges.
- ✓ Potensering med lithium eller thyroideahormon bør ske i samråd med speciallæge i psykiatri.

## 9 Medikamentel behandling af særlige grupper

### 9.1 Behandling af gravide og ammende med antidepressiv medicin

Som tidligere nævnt har kvinder øget risiko for at debutere med depressiv lidelse under graviditeten og i ammeperioden <sup>91</sup>. Hertil kommer, at risikoen for recidiv af tidligere depression er øget under en graviditet <sup>170</sup>. Man vil derfor ofte skulle tage stilling til eventuel behandling i disse livsfaser.

#### 9.1.1 Graviditet

Alle antidepressiva passerer placenten, og man kan derfor ikke udelukke, at fosteret påvirkes. Mulighederne for psykoterapeutisk behandling af en depression bør således overvejes nøje. Imidlertid er der tilfælde, hvor medicinsk behandling er uomgængelig, fx ved akut svær depression eller ved stor risiko for recidiv af depression hos en kvinde, som ønsker at blive gravid, og som allerede er i behandling. I sådanne tilfælde skal en mulig påvirkning af fostret vejes mod den fare, som en ubehandlet depression udgør for såvel moderen som barnet. Det er således vist, at depression hos gravide i sig selv medfører øget risiko for fysiske abnormiteter hos fosteret og for fødselskomplikationer <sup>171</sup>.

Behandling af gravide med antidepressiv medicin bør ske i samarbejde med en speciallæge i psykiatri, og kun nedennævnte TCA- og SSRI-præparater kan indgå i behandlingen, da man har størst erfaring med netop disse stoffer. Den gravide bør informeres om det regionale tilbud om ultralydsscanning for strukturelle misdannelser i 18. gestationsuge.

Desuden skal man være opmærksom på, at der ved behandling af moderen i ugerne op til fødslen er risiko for seponeringssyndrom hos barnet i dagene efter fødslen. Derfor bør eksponerede nyfødte overvåges på neonatalafdeling de første levedøgn.

#### 9.1.1.1 Selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI)

Der er verden over født adskillige tusinde børn, hvis mødre har taget SSRI under graviditeten, men derimod er der utilstrækkelig information om SNRI-, NaSSA- og perikon-præparater. Langt de fleste eksponerede børn i verden har været udsat for fluoxetin, men også citalopram, paroxetin og sertralin er relativt velundersøgte.

Tre metaanalyser af graviditetsforløb, hvor moderen har været i SSRI-behandling, har vist moderat øget forekomst af spontane aborter <sup>172-174</sup>. Den nyeste analyse, som omfatter 1.900 eksponerede kvinder, viste således en *odds ratio* (OR) på 1,70 (95 % sikkerhedsinterval: 1,28-2,24).

*Fostervækst og graviditetstlængde.* Flere undersøgelser har fundet association mellem eksponering for SSRI og reduceret gestationsalder og fødselsvægt. Dette skal imidlertid tolkes med forsigtighed, da der muligvis er sammenhæng mellem depression og de nævnte udfald. En metaanalyse fandt imidlertid en association mellem eksponering for SSRI og lav fødselsvægt med en OR på 3,64 (95 % sikkerhedsinterval: 1-13,1), men ikke øget OR for tidlig fødsel <sup>175</sup>. I overensstemmelse hermed fandt et nyere registerbaseret studie med 1.451 eksponerede signifikant association med en lavere fødselsvægt i forhold til gestationsalderen, men ikke for præterm fødsel, når man forsøgte at korrigere for den nævnte mulige sammenhæng mellem de obstetriske udfald og depression <sup>176</sup>.

*Misdannelser.* En enkelt ældre undersøgelse af eksponerede fostre har peget på en let øget risiko for mindre alvorlige misdannelser, men ikke for større. En metaanalyse fra 2005 af prospektive studier, der omfattede citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, reboxetin, venlafaxin, nefazodon, trazodon, mirtazapin og bupropion, kunne imidlertid ikke påvise nogen øget risiko for

misdannelser <sup>177</sup>. For nylig viste et svensk studie en fordobling af risikoen for hjertemisdannelser efter eksponering for paroxetin, men ikke for de øvrige SSRI-præparater eller for alle antidepressiva under ét <sup>178</sup>. Dette har fået den amerikanske *Food and Drug Administration* (FDA) til at advare mod brugen af paroxetin i graviditeten.

En ny stor amerikansk undersøgelse af 2.201 gravide i behandling med SSRI eller TCA kunne hverken genfinde den mulige sammenhæng mellem paroxetin og hjertemisdannelser eller mellem antidepressiva og medfødte misdannelser i det hele taget <sup>179</sup>. En nyere dansk registerundersøgelse af 1.051 gravide, der tog SSRI i første trimester, fandt en let øget risiko for medfødte misdannelser fra 3,4 % hos ikke-eksponerede til 6,8 % hos eksponerede (justeret relativ risiko (RR) = 1,84 (95 % sikkerhedsinterval: 1,25-2,71)) <sup>180</sup>. Ved undersøgelsen forsøgte man at korrigere for en række *confoundere*, fx anden medicin, tobaksrygning etc. Imidlertid kunne man ikke korrigere for en eventuel effekt af den bagvedliggende sygdom.

Det er karakteristisk, at der i de undersøgelser, som peger på let øget forekomst af misdannelser, ikke er konsensus om, at medicinen skulle forårsage bestemte typer af misdannelser.

*Neonatale komplikationer.* Hos nyfødte, der har været eksponeret for fluoxetin, citalopram, sertralin eller paroxetin i sidste trimester, er der efter fødslen observeret bl.a. irritabilitet, tremor, hypertoni og besvær med at die eller sove <sup>179, 181</sup>. Det diskuteres, om dette er symptomer på et serotonin syndrom eller et udtryk for seponeringssymptomer. I den forbindelse skal det nævnes, at et retrospektivt studie har fundet en 5 gange øget risiko for persisterende pulmonal hypertension efter eksponering for SSRI efter uge 20 <sup>182</sup>. Heldigvis er denne alvorlige og potentielt dødelige komplikation meget sjælden. Forfatterne estimerer, at den vil ramme mellem 6 og 12 ud af 1.000 eksponerede kvinder.

*Psykisk og motorisk udvikling.* Ti undersøgelser af i alt 305 børn, der havde været eksponeret for SSRI *in utero*, og som blev efterundersøgt, da de var mellem 1 måned og 72 måneder gamle, kunne ikke påvise tegn på påvirkning af intelligenskvotient (IQ), sprog eller adfærdsudvikling <sup>183</sup>. I modsætning hertil har en mindre undersøgelse, der målte effekten af fluoxetin, paroxetin, sertralin og fluvoxamin, og hvor *follow-up* blev foretaget mellem 6 og 40 måneder senere, fundet en let påvirkning af de motoriske færdigheder i form af let tremoleren hos børnene. Imidlertid var halvdelen af disse børn fortsat eksponeret for stofferne i vekslende grad, idet deres mødre stadig var i behandling, mens de ammede <sup>184</sup>.

### 9.1.1.2 Tricykliske antidepressiva (TCA)

Der er ikke fundet forøget risiko for medfødte misdannelser for nortriptylin, clomipramin eller amitriptylin ved undersøgelse af i alt ca. 400 børn, der har været eksponeret *in utero* <sup>185, 186</sup>. Serummonitorering anbefales for at indstille dosis nederst i det terapeutiske interval.

## 9.1.2 Anbefalinger vedrørende graviditet og fødsel

### Generelt:

- ✓ **D** Stillingtagen til indikation samt ordination og kontrol af antidepressiv medikamentel behandling bør ske i samarbejde med en speciallæge i psykiatri med særlig indsigt i behandlingsforholdene ved graviditet og fødsel. Kvinder med kendt tilbagevendende depression kan eventuelt, som anbefalet i MTV-rapporten <sup>5</sup>, henvises til vurdering i specialiserede klinikker for affektive lidelser (IV).

### Initiering af antidepressiv behandling under graviditet og før planlagt graviditet:

- A** Der foreligger flest data for brug af fluoxetin i graviditeten, som derfor anbefales ved planlagte graviditeter, hvor det er muligt at skifte præparat (Ia).

- A Der foreligger færre data for sertralin og citalopram, dog tilsyneladende med tilsvarende sikkerhed som ved fluoxetin. Fordelen ved sertralin, sammenlignet med de øvrige SSRI-præparater, er dog, at behandlingen tilsyneladende kan fortsætte uden problemer under amning (Ia).
- B Paroxetin er muligvis associeret med øget forekomst af misdannelser og neonatale komplikationer, hvorfor brug frarådes, medmindre ganske særlige forhold taler for det (IIa).
- D Escitalopram, fluvoxamin, venlafaxin og duloxetin frarådes pga. begrænsede eller manglende data (IV).
- A Hvis særlige forhold taler for det, kan man behandle med de angivne TCA-præparater (Ia).

#### **Graviditet under en eksisterende behandling med SSRI eller TCA:**

- ✓D Patienten bør vurderes i samråd med en speciallæge i psykiatri for at afklare, om behandlingen bør fortsætte. Eventuelt præparatskift bør ligeledes ske i samarbejde med en speciallæge i psykiatri med særlig indsigt i behandlingsforholdene ved graviditet og fødsel. Kvinder med kendt tilbagevendende depression kan eventuelt henvises til vurdering i klinikker for affektive lidelser (IV).
- C\* Behandling med sertralin, cipramil og fluoxetin kan fortsætte uændret (IIa).
- A Ved behandling med andre SSRI-præparater, venlafaxin, escitalopram og duloxetin anbefales skift til anden behandling, hvis det vurderes sikkert i forhold til patientens grundsygdom (Ia).
- C Paroxetinbehandling bør kun fortsætte under særlig skærpet indikation (III).
- A Hvis særlige forhold taler for det, kan man behandle med de angivne TCA-præparater (Ia).
- ✓D Der foreligger stort set ingen evidens for sikkerheden ved brug af perikon, som ikke anbefales under graviditet (IV).

#### **Fødsel:**

- D Ved behandling op til fødslen er der risiko for neonatale komplikationer, herunder seponeringssymptomer samt muligvis persisterende pulmonal hypertension, hvorfor barnet bør opses af pædiater efter fødslen (IV).
- ✓D Der foreligger ikke studier, der har undersøgt effekten af seponering af behandling med SSRI op til det planlagte fødselstidspunkt. Seponering anbefales derfor ikke, hvis der fortsat er indikation for behandlingen (IV).

### **9.13 Amning**

Der er efterhånden fremkommet så stor viden om antidepressiv behandling og samtidig amning, at man ikke længere rutinemæssigt fraråder dette. For de fleste stoffers vedkommende vil det være en fordel, at de indtages, lige efter at barnet er ammet forud for en længere søvnperiode. Tages hele dosis af det antidepressive medikament om aftenen, kan man eventuelt supplere amningen med modermælkserstatning til natten. Barnet bør observeres grundigt for sløvhed, manglende trivsel eller andre symptomer. Ved mistanke om påvirkning af barnet kan koncentrationsmåling af medikamentet i barnets blod være relevant.

#### **9.1.3.1 Selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI)**

Både citalopram og fluoxetin udskilles i betydende mængder i modermælken, hvorimod sertralin og paroxetin kun udskilles i begrænset omfang<sup>187, 188</sup>. I nogle tilfælde er fluoxetin, citalopram og sertralin påvist i diende børns blod, heraf fluoxetin i enkelte tilfælde i terapeutiske serumkoncentrationer. Der er beskrevet reversible symptomer som skrigeture og søvnforstyrrelser hos diende spædbørn, hvis mødre har været i behandling med fluoxetin, sertralin eller citalopram. Der er rapporteret om flest tilfælde med problemer ved brug af fluoxetin, færrest for paroxetin og sertralin, men der er ikke publiceret sammenlignende studier<sup>187, 188</sup>.

Der er udført relativt få *follow-up*-undersøgelser, og de fleste af disse har ikke kunnet påvise forstyrrelse af børnenes psykiske og motoriske udvikling<sup>183</sup>. En enkelt undersøgelse antyder en mulig nedsat vægtøgning for diende børn, hvis mødre er i behandling med fluoxetin<sup>189</sup>.

Der er utilstrækkelig information om SNRI, NaSSA og perikon.

### 9.1.3.2 Tricykliske antidepressiva (TCA)

De fleste TCA-præparater udskilles i modermælk, således at barnet modtager 1-2 % af moderens dosis, justeret for vægt. Der er i ca. 50 tilfælde foretaget serummålinger på børnene af den aktive modersubstans og de betydeligste metabolitter, og i langt den største del af tilfældene har man ikke kunnet konstatere noget indhold af antidepressiva eller dets hovedmetabolit i barnets blod<sup>187, 190</sup>. Nortriptylin, clomipramin og amitriptylin kan således formentlig anvendes. Serummonitorering anbefales for at indstille dosis nederst i det terapeutiske interval. *Follow-up*-undersøgelser af børnene har ikke kunnet vise påvirkning af barnets udvikling<sup>187, 190</sup>.

### 9.1.4 Anbefalinger vedrørende amning

- A Sertralin og paroxetin anbefales, da der for disse to præparater er færrest rapporteringer om bivirkninger (Ia).
- D Der er kasuistiske meddelelser om ophobning af fluoxetin i diende børn og flest rapporter om symptomer ved brug af fluoxetin og citalopram, som derfor ikke anbefales. Ved behandling med fluoxetin under graviditeten kan behandlingen dog fortsætte under amning, hvis der informeres om mulige bivirkninger hos barnet (IV).
- D Escitalopram, fluvoxamin, venlafaxin, mirtazepin og duloxetin frarådes pga. begrænsede eller manglende data (IV).
- A Hvis særlige forhold taler for det, kan man behandle med de angivne TCA-præparater (Ia).
- D Der foreligger ingen evidens for sikkerheden ved brug af perikon, som derfor ikke anbefales (IV).

## 9.2 Behandling af ældre med antidepressiv medicin

Effekten af antidepressiv behandling hos ældre er opgjort i et systematisk Cochrane-review<sup>191</sup>. Der findes kun begrænset viden fra placebokontrollerede undersøgelser, og hverken SBU- eller NICE-rapporten forholder sig direkte til forskellen mellem antidepressiv- og placebobehandling for denne patientgruppe. NICE-rapporten anfører, at der ikke er forskel i effekt mellem forskellige antidepressiva.

Roose & Sackeim (2004)<sup>192</sup> har gennemgået undersøgelser fra 1995 af farmakologisk behandling af ældre. I det følgende vil der kun blive angivet remissionsrater, der i alle studierne er angivet ud fra en Hamilton-score mindre end eller lig med 7, 8 eller 10 point. De fandt 4 placebokontrollerede undersøgelser af henholdsvis fluoxetin, venlafaxin, sertralin og citalopram. Gennemsnitsalderen var i 3 af undersøgelserne omkring 70 år, og kun 1 undersøgelse af citalopram inkluderede de meget gamle (gennemsnitsalder 80 år). Kun 2 af undersøgelserne med mere end 300 inkluderede viste en signifikant højere remissionsrate af henholdsvis fluoxetin og sertralin sammenlignet med placebo. I undersøgelsen af citalopram, som inkluderede de meget gamle, var der en signifikant højere remissionsrate af citalopram end af placebo hos patienter med svær depression. Denne forskel skyldes, at remissionsraten af placebo hos de svært deprimerede kun var 19 % mod 41 % hos resten af patienterne. Betragtes de 4 undersøgelser under ét, er remissionsraten 18-41 % for placebo og 28-42 % for antidepressiva.

I samme arbejde gennemgår Roose og Sackeim undersøgelser, hvor to forskellige antidepressiva er sammenlignet. En enkelt af undersøgelserne er enkeltblindet og har påfaldende høje remissionsrater (69 % for citalopram og 93 % for nortriptylin). De øvrige 5 studier er dobbeltblindede undersøgelser af henholdsvis paroxetin, nortriptylin, sertralin, fluoxetin og mirtazepin. Der er remissionsrater fra

29-63 %. Ingen af undersøgelserne viste en signifikant forskel mellem de to præparater, som blev sammenlignet. Gennemsnitsalderen i disse undersøgelser var 58-73 år, hvilket vil sige, at ingen af undersøgelserne omhandlede meget gamle patienter.

Ældre oplever hyppigere bivirkninger ved antidepressive lægemidler end yngre. Det skyldes ud over aldersforandringer i form af ændret farmakokinetik og -dynamik, at ældre hyppigere lider af andre sygdomme og er i behandling med andre farmaka. Salzman gennemgår ud fra aldersforandringer af receptorer og neurotransmittere den øgede følsomhed (farmakodynamik) hos ældre over for bivirkninger ved antidepressiva<sup>192</sup>. Hos ældre er der en øget H<sub>1</sub>-receptorfølsomhed, som medfører sedation, hvilket kan vise sig som nedsat funktion i dagligdagen og nedsat kognition. Koncentrationen af acetylcholin i centralnervesystemet er nedsat, hvilket kan medføre øgede perifere og centrale anticholinerge bivirkninger og vise sig som mundtørhed, obstipation, usikkert syn, desorientering og svækkelse af hukommelse og andre kognitive funktioner. Nedsat  $\alpha_1$ -receptorfunktion kan medføre ortostatisk hypotension, som kan resultere i faldepisoder, frakturer eller usikker gang. Endelig kan nedsat dopaminsyntese føre til ekstrapyramidale bivirkninger ved serotonerge antidepressiva. Disse ekstrapyramidale bivirkninger, fx nedsat motivation og nedsat fysisk aktivitet, kan ligne depressive symptomer.

Samlet kan det konkluderes, at ældre har en øget risiko for bivirkninger ved antidepressiva end yngre pga. øget følsomhed over for antidepressivas bivirkninger, ændret farmakokinetik og polyfarmaci. Man bør derfor, særligt ved anvendelse af TCA, starte med lav dosis og øge under serummonitorering. Dog skal man være opmærksom på, at der formentligt ikke udvikles tolerans over for hverken ortostatisk hypotension eller de anticholinerge bivirkninger.

### 9.3 Patienter med demens

Depression hos patienter med demens skal behandles på samme måde som depression hos andre ældre. Der er effekt af antidepressive lægemidler hos demente patienter med depression, selvom evidensen er sparsom (evidensstyrke C)<sup>3</sup>. TCA bør sædvanligvis ikke anvendes ved demenssygdomme, der er karakteriseret af nedsat acetylcholinerg aktivitet i hjernen (fx Alzheimers sygdom), pga. deres anticholinerge bivirkninger.

### 9.4 Patienter med somatisk sygdom

Kliniske undersøgelser af antidepressiva ekskluderer generelt patienter med væsentlig somatisk sygdom, selvom depression hos somatisk syge patienter er hyppigt forekommende i klinikken. I et Cochrane-review fra 2000 indgår alle relevante randomiserede undersøgelser, der sammenligner et antidepressivt lægemiddel med placebo eller ingen behandling hos patienter med depression og en specificeret somatisk lidelse. Oversigten inkluderer 838 patienter med mange forskellige somatiske sygdomme (cancer, diabetes, lungesygdom, HIV, apopleksi etc.), og det konkluderes, at der er en større sandsynlighed for bedring hos patienter i antidepressiv behandling, NNT var ca. 4<sup>193</sup>. Krishnan (2003) refererer 3 studier, der alle viser, at somatisk sygdom ikke har en signifikant effekt på remissionsraten, når der er korigeret for alder<sup>106</sup>.

### 9.5 Patienter med personlighedsforstyrrelse

Det har været en generel opfattelse blandt klinikere, at patienter med depression og personlighedsforstyrrelse responderede ringere på almindelig antidepressiv behandling. I en oversigtsartikel fra 2002 konkluderer Mulder, at forskelle på behandlingseffekt hos patienter med og uden personlighedsforstyrrelse afhænger af: 1) kvaliteten af vurderingen af personlighedsforstyrrelsen, 2) forskelle i behandling – især i ukontrollerede undersøgelser, hvor det er mindre sandsynligt, at

patienter med depression og personlighedsforstyrrelse sættes i antidepressiv behandling, 3) forskelle i sværhedsgrad eller kronicitet af depressionen og 4) længden af antidepressiv behandling<sup>194</sup>. Newton-Howes et al. (2006) har i en metaanalyse af alle publicerede undersøgelser af *outcome* af depression vist, at patienter med personlighedsforstyrrelse har en større risiko for et dårligt udfald, hvad enten det drejer sig om farmakoterapi eller psykoterapi, hvorimod der ikke kunne findes en forskel vedrørende ECT. ECT-behandlingen omfattede dog kun få patienter<sup>104</sup>. I en systematisk oversigt, der kun medtager RCT (6 undersøgelser), fandt Kool et al. (2005), at behandling med farmakoterapi af ambulante patienter med personlighedsforstyrrelse af let til moderat grad er lige så effektiv som hos patienter uden personlighedsforstyrrelse<sup>195</sup>.

## 9.6 Anbefalinger vedrørende øvrige grupper

### **Generelt:**

- ✓ Comorbiditet i form af demens, somatisk sygdom eller personlighedsforstyrrelse udgør ingen kontraindikation mod behandling med antidepressiva af patienter med moderat til svær depression.

### **Ældre:**

- C Det anbefales, at der i valg af antidepressiva til ældre tages højde for den somatiske comorbiditet, for den øvrige medicinske behandling og for mulige bivirkninger ved den antidepressive behandling, som denne gruppe kan være særligt følsom over for (III).

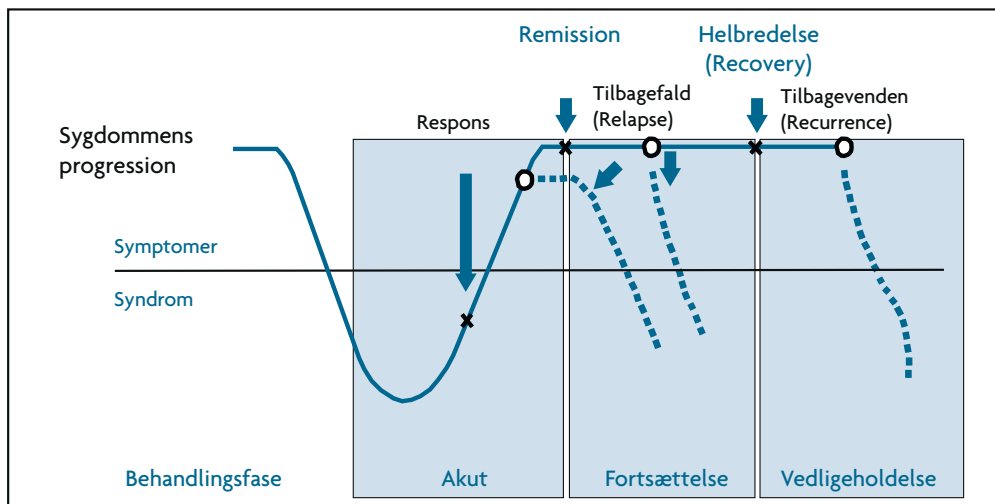
### **Patienter med somatisk sygdom:**

- B Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris bør behandles med sertralin, da der er bedst dokumentation for, at dette præparat er sikkert at anvende (IIa)<sup>3</sup>.
- ✓ Ved behandling med TCA skal man være opmærksom på den øgede risiko for bivirkninger, og der bør altid tages EKG og blodtryk<sup>3</sup>. Endvidere bør der altid foreligge en ortostatisk bloktryksmåling, da patienter med ortostatisk hypotension ikke bør behandles med TCA pga. risikoen for forværring af denne tilstand.
- C Behandling med venlafaxin frarådes ved patienter med hjertesygdom (III)<sup>3</sup>. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af dette stof og duloxetine hos patienter med ubehandlet hypertension.



## 10 Farmakologisk langtidsbehandling

Vedligeholdelsesbehandling sigter mod at mindske risikoen for tilbagefald (*relapse*), der defineres som tilbagefald til den oprindelige sygdomsepisode i en periode på 6 måneder efter remission, dvs. efter at symptomerne på depression er aftaget. Forebyggende behandling er langtidsbehandling, som retter sig mod at forebygge tilbagevenden (*recurrence*), dvs. udvikling af nye depressive sygdomsperioder, men i mange undersøgelser skelnes der ikke mellem vedligeholdelsesbehandling og forebyggende behandling, hvorfor man ofte sammenfatter de to behandlinger under begrebet langtidsbehandling. En oversigt over sygdomsforløbet ved depression kan ses i figur 4.



Figur 4. Sygdomsforløb ved depression<sup>196</sup>

### 10.1 Effekten af langtidsbehandling med antidepressiv medicin

Evidensen for effekten af langtidsbehandling med antidepressiv medicin belyses i det følgende ud fra en systematisk oversigtsartikel og metaanalyse, publiceret i *The Lancet* af John Geddes et al. (2003)<sup>197</sup>, og SBU- og NICE-rapporten<sup>3,4</sup>.

Geddes et al. inkluderede i alt 31 randomiserede placebokontrollerede studier, som tilsammen omfattede 4.410 patienter. Heri indgik 12 studier af langtidseffekten af SSRI (N = 2.342 patienter), 7 studier af TCA (N = 363 patienter), 5 studier af andre antidepressiva (N = 651 patienter) og 3 studier, som sammenlignede lithium, et antidepressivum og placebo. I alt 17 studier inkluderede ambulante patienter fra psykiatrisk regi, 1 studie var fra almen praksis, og 8 studier inkluderede blandede patientpopulationer. Ingen af studierne inkluderede udelukkende patienter, som var indlagt på psykiatrisk afdeling. Blandt de 24 studier, som sammenlignede effekten af antidepressiv medicin med placebo, inkluderede 12 studier patienter, som alle havde haft mindst én tidligere depressiv episode, mens 5 studier inkluderede en blandede population af patienter med henholdsvis første depressive episode og patienter med tilbagevendende depressioner. De fleste af de studier, der indgik i undersøgelsen, havde en *follow-up*-periode på 1 år, men i enkelte studier blev patienterne fulgt i op til 3 år. Alle patienter, der indgik i undersøgelsen, havde haft respons på medicinsk antidepressiv behandling i den akutte behandlingsfase.

Metaanalysen viste, at medicinsk antidepressiv behandling kunne reducere risikoen for tilbagefald eller udvikling af nye sygdomsepisoder med 70 % i forhold til placebobehandling (*relapse* i aktiv gruppe versus placebogruppen: 18 % versus 41 %, OR for *relapse*: 0,30 (95 % sikkerhedsinterval: 0,22-0,38)). Undersøgelsen tillod ingen skelnen mellem tilbagefald af eksisterende sygdomsepisode og ny sygdomsepisode. Der var ingen sikker forskel på effekten af de enkelte præparater i forhold til hinanden.

SBU-rapporten inkluderer randomiserede kontrollerede langtidsstudier af effekten af antidepressiv medicin ved depression. I alt opgøres resultaterne for 112 studier med varierende kontrolgruppe (placebo eller anden antidepressiv medicin) og effektmål. Endvidere inkluderes studier, hvor effekten af psykoterapi i kombination med medicin blev undersøgt.

Det konkluderes i rapporten, at risikoen for tilbagefald efter opnået symptomfrihed under lægemiddelbehandling er høj, hvis behandlingen ikke fortsætter med samme dosering af lægemidlet i mindst 6 måneder, og at forlængelse af behandlingen til mindst 1 år reducerer risikoen for tilbagefald yderligere.

NICE-rapporten tager udgangspunkt i en gennemgang og diskussion af oversigtsartiklen og metaanalysen af Geddes et al. (2003)<sup>197</sup> og supplerer med ekstra analyser. Det konkluderes på baggrund af en analyse af de 24 studier, som sammenlignede effekten af antidepressiv medicin med placebo, at der er sikker evidens for, at fortsat antidepressiv medicinsk behandling reducerer risikoen for tilbagefald (*relapse*) sammenlignet med afbrydelse af behandlingen efter remission af den akutte episode (N = 3356 patienter, relativ risiko (RR) = 0,43 (95 % sikkerhedsinterval: 0,39-0,48)). Det konkluderes endvidere, at der ikke er tilstrækkeligt med randomiserede undersøgelser til at belyse effekten af langtidsbehandling i en periode på mere end 2 år.

Der er ikke publiceret nye randomiserede kontrollerede studier om emnet i 2005 og frem til oktober 2006.

Effekten af medicinsk antidepressiv behandling er også påvist i en observationel undersøgelse, hvor patienter med depression blev fulgt i op til 20 år<sup>198</sup>. Undersøgelsen kunne påvise, at de patienter, der fik intensiv medicinsk behandling, havde en signifikant mindre depressionsbyrde end de patienter, der fik en mindre intensiv eller ingen behandling. En anden prospektiv observationel undersøgelse, hvor patienter med depression blev fulgt i gennemsnit mere end 5 år, viste, at de patienter, der efter en indeksepisode med svær depression fortsatte den forebyggende medicinske behandling, havde mindre risiko for udvikling af nye depressioner (*recurrence*) end de patienter, der stoppede behandlingen<sup>199</sup>.

## 10.2 Valg af præparat og dosis

Der er foretaget væsentligt færre undersøgelser af langtidseffekten af medicinsk behandling end effekten af medicinsk akut behandling, men studierne tyder på, at antidepressive præparater, der har en effekt i den akutte fase, også har en forebyggende effekt<sup>3, 4, 159, 197</sup>. Det anbefales derfor at fortsætte langtidsbehandlingen med det præparat, som har været virksomt i den akutte behandling<sup>159</sup>. Den forebyggende behandling bør fortsættes i samme dosering som i den indledende behandling, idet nedsættelse af dosis medfører en øget risiko for nye depressioner (*recurrence*)<sup>200</sup>.

## 10.3 Effekt af forskellige typer antidepressiv medicin

Det konkluderes i den systematiske oversigt og metaanalyse af Geddes et al. (2003)<sup>197</sup>, at der ikke er forskel på effekten af de forskellige typer af antidepressiv medicin mht. langtidsbehandling. Samme konklusion findes i et Cochrane-review, som specifikt sammenlignede effekten af SSRI med effekten

af andre antidepressiva<sup>201</sup>. Det må dog understreges, at særligt langtidseffekten af nyere ikke-SSRI-antidepressiva kun er undersøgt i få studier. Der er ikke publiceret afgørende nye randomiserede kontrollerede studier om emnet siden 2003.

Der er forskel på bivirkningsprofilen ved de forskellige typer af antidepressiv medicin og ved de enkelte præparater. Generelt har TCA flere bivirkninger end SSRI og *dual action*-præparater, men der er stor variation i forekomsten af bivirkninger ved det enkelte præparat og hos den enkelte patient. Flere undersøgelser tyder på, at toleransen generelt er lidt større for SSRI end for TCA, men det er uafklaret, om der er forskel på adhærens til de to typer præparater. Tre metaanalyser af randomiserede undersøgelser af medicinsk behandling af depression med TCA i forhold til SSRI har vist, at *drop-out*-raten og den andel af patienterne, der stoppede behandlingen pga. bivirkninger ved behandlingen, var mindre blandt de patienter, der fik SSRI, end blandt dem, der fik TCA. Forskellen var dog beskedent<sup>5, 202-204</sup>. Man bør være opmærksom på, at nogle patienter med periodiske depressioner, som har været i forebyggende behandling med TCA i 5-20 år, ikke synes at have effekt af SSRI eller SNRI, heller ikke efter ECT-behandling.

## 10.4 Langtidsbehandling hos patienter med få eller mange depressive episoder

I ovennævnte oversigt og metaanalyse ved Geddes et al. (2003) fandtes ingen forskel i forebyggende effekt på tilbagefald (*relapse*) mellem patienter, som blev inkluderet efter første depressive episode, og patienter, som blev inkluderet med tidligere depressive episoder<sup>197</sup>. Når dette fund sammenholdes med, at risikoen for tilbagefald (*relapse*) og recidiv (*recurrence*) stiger med antallet af tidligere depressive episoder<sup>205</sup>, er der god evidens for at fortsætte med forebyggende antidepressiv medicin i en længere periode hos patienter med mange tidligere depressive episoder.

## 10.5 Effekt af lithium og antidepressiv medicin versus antidepressiv medicin alene

I et Cochrane-review fra 2001<sup>206</sup> identificeres 3 studier, som randomiserer patienter med unipolar depression til lithium versus placebo med henblik på at undersøge langtidseffekten på risikoen for tilbagefald<sup>207-209</sup>. Studierne af Kane et al.<sup>207</sup> og Glen et al.<sup>208</sup> fandt signifikant effekt af lithium, mens effekten af lithium var beskedent i studiet af Prien et al.<sup>209</sup>. Det konkluderes i Cochrane-reviewet, at lithium er effektivt til at reducere tilbagefald (*relapse*) ved depressiv lidelse, men at evidensen er mindre end ved bipolar lidelse. Det konkluderes endvidere, at beslutningen om vedligeholdelsesbehandling med lithium skal bygge på en samlet vurdering af den foreliggende evidens og af bivirkninger ved lithium og på et skøn over patientens fremtidige adhærens til behandlingen<sup>206</sup>.

SBU-rapporten tager udgangspunkt i ovennævnte Cochrane-review og identificerer herudover 5 mindre studier, hvis resultater imidlertid er vanskelige at tolke, da lithium enten ikke undersøges alene mod placebo eller serumkoncentrationerne af lithium er meget lave, som det også fremgår af rapporten<sup>4</sup>. Det konkluderes, at det fortsat er usikkert, om lithium har en forebyggende effekt ved unipolar lidelse.

NICE-rapporten tager også udgangspunkt i ovennævnte Cochrane-review. Det konkluderes i rapporten, at der er en klinisk signifikant effekt på risikoen for tilbagefald (*relapse*) ved at fortsætte kombineret behandling med lithium og et antidepressivum i forhold til at afbryde lithiumbehandlingen hos patienter, som har opnået remission på kombinationsbehandlingen (3 studier, N = 160, RR = 0,58 (95 % sikkerhedsinterval: 0,37-0,92)).

I NICE-rapporten indgår et studie af Bauer et al. (2000)<sup>210</sup>, som ikke indgår i Cochrane-reviewet eller SBU-rapporten. Studiet inkluderede 30 patienter, som havde opnået remission fra en depressiv episode ved behandling med et antidepressivum og lithium, og som herefter blev randomiseret til 4 måneders vedligeholdelsebehandling. Tilbagefaldsraten var 47 % hos patienter, som fik antidepressivum og placebo, sammenlignet med 0 % hos patienter, som fik antidepressivum og lithium. Det konkluderes, at tillægsbehandling med lithium til et antidepressivum skal fortsættes i vedligeholdelsesfasen i en periode på mindst 6 måneder efter opnået remission.

Der er ikke publiceret nye randomiserede kontrollerede studier om emnet i 2005 og frem til oktober 2006.

## 10.6 Ophørssymptomer ved antidepressiva

Ved pludseligt ophør med antidepressiva, hvad enten dette opstår i forbindelse med planlagt seponering eller som følge af dårlig *compliance*, opstår der hos minimum en tredjedel af patienterne<sup>211, 212</sup> karakteristiske symptomer, som begynder efter 2-3 dage og varer op til 14 dage<sup>213</sup>. For de fleste præparaters vedkommende optræder symptomerne først ved seponering forudgået af mindst 6-8 ugers behandling. Symptomerne er ikke udtryk for afhængighed af antidepressiva, idet der ikke optræder hverken *craving* (trang til fortsættelse med stoffet), tolerans eller andre afhængighedskarakteristika.

Den engelske huskeregel ”FINISH” opsummerer de almindeligste ophørssymptomer<sup>214</sup>:

- *Flu-like symptoms* (influenzalignende symptomer): hovedpine, træthed og muskelsmerter
- *Insomnia*: afbrudt søvn
- *Nausea*: kvalme
- *Imbalance*: gangforstyrrelser og svimmelhed
- *Sensory disturbance*: paræstesier, følelse af elektriske stød, synsforstyrrelser
- *Hyperarousal*: agitation, irritabilitet.

Præparater med kort halveringstid har størst tilbøjelighed til at give ophørssymptomer, men det skal understreges, at der er en meget stor individuel variation mht. forekomst af disse symptomer. Tricycliske antidepressiva, paroxetin (SSRI), venlafaxin (SNRI) og formentlig også duloxetin (SNRI) udløser hyppigst seponeringssymptomer<sup>215</sup>.

Anvisninger for seponering af de enkelte præparater kan findes i de respektive produktresuméer. Der anbefales oftest 14 dages gradvis nedtrapning, hvilket reducerer risikoen for ophørssymptomer betydeligt. Nogle patienter vil dog have behov for en endnu langsommere nedtrapning. For patienter, der oplever uacceptable symptomer trods langsom nedtrapning, kan man med fordel skifte til 20 mg fluoxetin dagligt i 14 dage. Dette præparat kan herefter seponeres abrupt. Agitation eller søvnforstyrrelser kan eventuelt behandles med kortvarig brug af hypnotika eller benzodiazepin. Det anbefales at planlægge seponering af antidepressiva ved en personlig konsultation, hvor der også orienteres om risikoen for ophørssymptomer og om behandlingsmuligheder<sup>216</sup>.

Der er vigtigt at skelne mellem ophørssymptomer og tilbagefald af depression. Ophørssymptomer kan kendes på, at de som hovedregel udvikles få dage efter seponering af antidepressiva, forsvinder gradvist inden for 14 dage og er indeholdt i ovennævnte FINISH-huskeregul. Tilbagefald af depression vil derimod oftest udvikles efter 1-2 uger uden antidepressiva og rummer mere tydelige depressionssymptomer, herunder tristhed, nedsat interesse og nedsat energi. Dårlig *compliance* med den medicinske behandling kan i sig selv medvirke til periodevis forekomst af ophørssymptomer, som kan forveksles med bivirkninger ved behandlingen. Der gøres opmærksom på, at ophørssymptomer kan ses hos nyfødte, hvis mødre er i behandling med antidepressive midler (se afsnit 9.1.1).

## 10.1 anbefalinger

### **Langtidsbehandling med antidepressiv medicin:**

- A Langtidsbehandling med antidepressiv medicin forebygger tilbagefald (*relapse*) og udvikling af nye episoder (*recurrence*) sammenlignet med langtidsbehandling med placebo (Ia).
- A Der er sikker evidens for effekten af langtidsbehandling i en periode på op til 2 år efter remission (Ia).
- A Der er nogen evidens for effekten af langtidsbehandling i en periode på mere end 2 år efter remission (Ib).
- A Langtidsbehandling med antidepressiv medicin fortsættes med det samme præparat og samme dosis, som har været virksomt i den akutte behandling af depressionen (Ia).
- A Der er ikke forskel på effekten af langtidsbehandling af TCA, SSRI og nyere ikke-SSRI-antidepressiva på risikoen for tilbagefald eller udvikling af nye episoder (Ia).
- A Der er ikke forskel på effekten af langtidsbehandling med antidepressiv medicin hos patienter med én tidligere depressiv episode og patienter med mange tidligere episoder (Ia).
- A Der er evidens for at fortsætte med forebyggende antidepressiv medicin i en længere periode hos patienter med mange tidligere depressive episoder (Ib).
- A Det anbefales, at antidepressiva aftrappes gradvist ved planlagt seponering, og at patienten orienteres om risikoen for ophørssymptomer ved brat ophør med antidepressiva (Ib).

### **Lithium:**

- A Hos patienter, som har opnået remission ved kombinationsbehandling med lithium og antidepressiv medicin, er effekten ved langtidsbehandling med denne kombination bedre end ved antidepressiv medicin alene (Ib).
- D Beslutningen om at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med lithium skal bygge på en samlet vurdering af den foreliggende evidens og af bivirkninger ved lithium samt på et skøn over patientens fremtidige adhærens til behandlingen (IV).
- A Udtrapning af lithium skal foregå langsomt (over 2-4 måneder), da brat seponering er forbundet med øget risiko for tilbagefald (Ib).

# 11 Psykologisk og kombineret behandling

## 11.1 Psykologiske og psykosociale behandlingsformer ved depression

Flere former for psykologisk behandling har været genstand for kontrollerede undersøgelser i forbindelse med depression. Effekten af specifikke former for psykoterapi som psykodynamisk terapi, kognitiv adfærdsterapi og interpersonel terapi på ambulante tilfælde af unipolar depression er blevet undersøgt i korttidsvarianter, typisk af en varighed på 12-20 sessioner. Flere studier har sammenlignet effekten af psykoterapi med ventelistekontrol, placebo og/eller medicin og effekten af kombineret behandling versus medicin eller psykoterapi alene. Mens der er relativt mange undersøgelser af behandling af den akutte fase, er der få kontrollerede undersøgelser af den forebyggende effekt af psykologisk intervention og kombineret behandling.

Ud over de specifikke terapimetoder har man undersøgt virkningen af mere uspecifikke former for psykologisk intervention som problemløsningsterapi, *counselling* (rådgivning), *mindfulness*-træning (opmærksomhedstræning) og computerbaseret terapi.

Nedenfor beskrives de forskellige psykologiske terapiformer og deres evidensgrundlag kort. Herudover omtales psykoedukation og miljøterapi, der anses for at være betydningsfulde elementer i behandlingen, omend der kun er ringe eller ingen dokumentation herfor. Selvom der i teorien skelnes mellem forskellige former for psykoterapi, kan det i praksis være vanskeligt. Psykoterapi har mange fællestræk, der ser ud til at spille en vigtig rolle for patienternes udbytte. Der har fx været en årelang diskussion om ”specifikke versus non-specifikke faktorer”<sup>217</sup>. Nogle af de non-specifikke faktorer er patientens positive, realistiske forventninger og en god samarbejdsrelation mellem patient og behandler. Den terapeutiske alliance synes generelt at have en relativt stor indflydelse på udbyttet uanset terapiform<sup>3</sup>. Hertil kommer, at de forskellige psykoterapiformer gennem de senere år i høj grad har ladet sig inspirere og påvirke af hinanden; fx integrerer McCulloughs kognitive adfærdsanalytiske terapi, der er undersøgt i forhold til kronisk depression, metoder fra såvel kognitiv adfærdsterapi som psykodynamisk terapi<sup>218, 219</sup>.

### 11.1.1 Psykodynamisk korttidssterapi

Psykodynamisk psykoterapi er en variant af psykoanalytisk terapi, som oprindeligt blev udviklet af Sigmund Freud. Inden for den psykodynamiske terapi har målet traditionelt været langsigtet forandring af personligheden frem for lindring af symptomer. Forskellige forsøg med ustruktureret psykoanalytisk terapi ved depression har imidlertid vist dårlige resultater<sup>4</sup>. Inden for de senere år er der udviklet korttidsvarianter af struktureret psykodynamisk psykoterapi til behandling af depression. Sammenlignet med den klassiske psykoanalytiske terapi er disse tilgange kendetegnet ved fokusering, målrettethed samt her og nu-orientering. I den indledende fase af terapien lægges der stor vægt på opbygning af en terapeutisk alliance, ligesom terapeuten og patienten i fællesskab søger at identificere centrale intrapsykeiske konflikter eller relationelle vanskeligheder, der kan tænkes at hænge sammen med den aktuelle depressive episode. Terapien sigter mod gennemarbejdning af patientens ubevidste konflikter med udgangspunkt i vedkommendes aktuelle følelser og relationer til andre mennesker, herunder forholdet til terapeuten. Interventionerne vil afhængigt af depressionens sværhedsgrad være støttende eller afdækkende og kan fx omfatte arbejde med patientens drømme. Ofte vil den psykodynamiske terapi ved depression hovedsageligt fokusere på gennemarbejdning af oplevelser af krænkelser eller tab.

### 11.1.2 Interpersonel terapi

Interpersonel terapi er en korttidssterapiform, der blev udviklet i 1970'erne specifikt til behandling af depression<sup>220</sup>. I interpersonel terapi er der fokus på patientens aktuelle livsomsstændigheder og

relationelle vanskeligheder frem for patientens intrapsykeiske problemer. Terapeuten er aktiv og strukturerende, og psykoedukation om depressionens natur og behandling indgår som en integreret del af terapien. I den indledende fase sættes patientens aktuelle depressive symptomer i forbindelse med 1 af følgende 4 interpersonelle problemområder: sorg, interpersonel konflikt, problemskabende rolleforandring (fx skilsmisse eller arbejdsløshed) eller manglende interpersonelle færdigheder. De terapeutiske interventioner varierer afhængigt af fokus, men et gennemgående mål er reduktion af de depressive symptomer gennem bedring af patientens evne til at håndtere det identificerede problemområde. I den afsluttende fase arbejdes der med forebyggelse af tilbagefald, bl.a. gennem kortlægning af fremtidige interpersonelle risikosituationer. Interpersonel terapi praktiseres både som individuel terapi og som gruppeterapi.

### 11.1.3 Kognitiv adfærdsterapi

Kognitiv adfærdsterapi eller kognitiv terapi for depression blev udviklet af Aaron Beck i 1950'erne og blev til en formaliseret behandlingsmetode i slutningen af 1970'erne<sup>221</sup>. Med udgangspunkt i den oprindelige manual er der siden udviklet forskellige varianter af metoden, fx kognitiv adfærdsanalytisk terapi<sup>219</sup> og skemabaseret terapi<sup>222</sup>.

Kognitiv terapi er typisk kortvarig og struktureret og retter sig mod aktuelle forhold i patientens tilværelse. Psykoedukation om depressionens natur og behandling indgår som en integreret del af terapien, og der anvendes såvel adfærdsterapeutiske som kognitive metoder. Ved svære depressioner anvendes især adfærdsinterventioner, mens de egentlige kognitive metoder, der fokuserer på identifikation og modifikation af urealistiske negative tanker og uhensigtsmæssige basale antagelser, som regel spiller en større rolle i behandlingen af lette til moderate depressioner. Hjemmeopgaver indgår som en central del af terapien. I den afsluttende fase af terapien arbejdes der med forebyggelse af tilbagefald, bl.a. gennem kortlægning af fremtidige risikosituationer. Kognitiv terapi praktiseres både som individuel terapi og som gruppeterapi.

### 11.1.4 Parfokuseret terapi

Det er velkendt, at depression kan føre til interpersonelle vanskeligheder, ligesom problemer i et parforhold kan være med til at udløse, forværre eller vedligeholde depression. På den baggrund har man udviklet forskellige former for parfokuseret terapi til patienter, som lider af depression, og som samtidig har samlivsproblemer. Parfokuseret terapi kan defineres som en tidsbegrænset og struktureret interventionsform, der kan tage udgangspunkt i en kognitiv, interpersonel, psykodynamisk eller systemisk referenceramme. Formålet er bl.a. at hjælpe parterne til at få indsigt i og modificere de reaktionsmønstre og konflikter, der udspiller sig i relationen, og som kan være med til at udløse, vedligeholde eller forværre depressive symptomer.

### 11.1.5 Problemløsningsterapi

Der er almindeligt kendt, at depression i sig selv kan hæmme fleksibel problemløsning, ligesom mangelfuld evne til problemløsning kan føre til flere oplevelser af belastning, nederlag og tab, hvilket kan øge sårbarheden for depression.

Problemløsningsterapi kan defineres som en tidsbegrænset og struktureret psykologisk intervention, hvor der er fokus på at hjælpe patienten med at lære at håndtere specifikke problemområder. I den indledende fase arbejder terapeuten og patienten i fællesskab med at identificere forskellige problemområder og dele dem op i mindre, overskuelige opgaver. Herefter forsøger man i fællesskab at finde forskellige alternative metoder til at løse problemet. Fordele og ulemper ved den enkelte løsning evalueres, og man vælger den mest brugbare løsning, der så afprøves i patientens dagligdag. Målet er, at problemløsning gennem træning bliver en naturlig del af patientens måde at håndtere problemer på.

### 11.1.6 Counselling (psykologisk rådgivning)

*Counselling* blev udviklet i slutningen af 1950'erne af den amerikanske psykolog Carl Rogers under betegnelsen klientcenteret terapi. *Counselling* kan defineres som en systematisk og tidsbegrænset intervention, hvor man via en positiv terapeutisk relation giver patienten eller klienten mulighed for at undersøge og opdage nye og mere hensigtsmæssige og ressourceorienterede måder at håndtere tilværelsens udfordringer på. Ofte inddrages elementer fra såvel kognitiv adfærdsterapi som systemisk og psykodynamisk terapi, og der kan fx være tale om hjælp til at løse specifikke problemer, tage beslutninger, håndtere kriser, gennearbejde konflikter eller forbedre forholdet til andre mennesker.

### 11.1.7 Computerbaseret kognitiv terapi

Computerbaseret kognitiv terapi er en nyere variant af kognitiv terapi, som udføres vha. et program på cd-rom eller på internettet. Det kan anvendes som en selvstændig behandlingsintervention med minimal terapeutkontakt eller som et potenserende supplement til en terapeutledet behandling. Programmerne til computerbaseret kognitiv terapi varierer i stil, kompleksitet og indhold, og disse faktorer antages at have væsentlig betydning for deres effektivitet<sup>3</sup>. Et eksempel på et velundersøgt program er *Beating the Blues*, der er udviklet i England og består af en 15-minutters introduktionsvideo og 8 interaktive computersessioner<sup>223</sup>.

### 11.1.8 Mindfulness-træning (opmærksomhedstræning)

*Mindfulness* er en metode, der er inspireret af Østens meditation, og som går ud på, at man lærer at give fuld og accepterende opmærksomhed til indre oplevelser, som de optræder her og nu i bevidstheden. Der findes forskellige programmer for *mindfulness*, men i forhold til depression har der især været fokus på *mindfulness*-baseret kognitiv terapi, hvor kognitiv terapi kombineres med *mindfulness*-træning. Metoden har primært været anvendt som led i forebyggelse af recidiv hos patienter med tilbagevendende depression og er undersøgt i et 8-sessioners manualiseret gruppeprogram, der er udviklet af engelske kognitive terapeuter<sup>224</sup>.

### 11.1.9 Formaliseret psykoedukation

Formaliseret psykoedukation kan i denne sammenhæng defineres som en form for interaktiv undervisning, der bl.a. har til formål at øge patienters og pårørendes viden om depression, styrke samarbejdet om behandlingen og forebygge nye episoder. Den foregår som regel i grupper bestående af patienter, pårørende eller patienter med pårørende. Et forløb strækker sig typisk over 8-12 sessioner og omfatter bl.a. emner som diagnose, prognose, forløb, risikofaktorer, sociale forhold, forebyggelses- og behandlingsmuligheder. Der tages som regel udgangspunkt i patienters og pårørendes egne erfaringer med depressionssygdommen, og ofte inddrages metoder fra kognitiv adfærdsterapi med særligt fokus på færdigheder, der er væsentlige for håndtering af sygdommen og forebyggelse af recidiv. Der er meget få undersøgelser af formaliseret gruppepsykoedukation som selvstændig intervention ved depression, selvom psykoedukative elementer i dag indgår som en vigtig del af en god depressionsbehandling.

### 11.1.10 Miljøterapi

Miljøterapi foregår under indlæggelse eller i daghospital og anses for at være god klinisk praksis, omend der kun foreligger ringe dokumentation herfor<sup>99</sup>. I den depressive fase har patienten ofte behov for hjælp til at bryde inaktivitet, isolation og passivitet. Kontaktpersonen og patienten kan i fællesskab udforme et dagligt aktivitetsprogram og planlægge aktiviteter, der er overkommelige og bedrer humøret. Opgaver eller gøremål, der synes uoverstigelige, kan deles op i mindre og overskuelige opgaver. Aktivitetstilbuddene i en afdeling bør være alsidige og på flere niveauer, således at patienten kan deltage i lidt eller meget, afhængigt af sygdomsintensiteten. Aktiviteterne bør tillige være tilrettelagt på en måde, så patienten har mulighed for at træne de færdigheder, som er svækkede i forbindelse med sygdommen. Når de værste depressive symptomer er trådt i baggrunden, er det ofte nyttigt at arbejde med den depressive tænkning i konkrete situationer med henblik på at finde alternative og mere



realistiske måder at tænke på. Patienter med depression trives bedst i rolige og forudsigelige omgivelser. Tonen, holdningen og tilgangen til patienten, til de pårørende og blandt personalet bør være åben, opsøgende og rummelig.

## 11.2 Evidensen for psykologisk behandling ved depression af let til moderat grad

*Psykodynamisk terapi.* Der er få kontrollerede studier af effekten af psykodynamisk korttidsterapi ved depression. Psykodynamisk korttidssterapi har vist sig at være signifikant mere effektiv end ventelistekontrol i 3 ud af i alt 4 studier. Empirisk dokumentation af antidepressiv effekt af psykodynamisk langtidsterapi eller psykoanalyse savnes helt. Samtlige metaanalyser, hvor psykodynamisk terapi indgår, har fundet lavere effektstørrelser for psykodynamisk terapi end for andre former for psykologisk behandling. Der findes dog en tendens til, at nyere studier, som anvender en mere veldefineret form for psykodynamisk terapi, viser bedre resultater, der kan måle sig med den effekt, som ses ved kognitiv adfærdsterapi<sup>4</sup>.

*Interpersonel terapi.* Der findes kun få velkontrollerede randomiserede studier med interpersonel terapi ved depression. Interpersonel terapi har da vist sig at være signifikant mere effektiv end ventelistekontrol eller psykologisk kontrol<sup>3</sup>. Et nyere systematisk review af Feijo de Mello et al. (2005) har fundet, at interpersonel terapi er mere effektiv end placebo mht. reduktion af depressive symptomer<sup>225</sup>. Der er ikke fundet signifikant forskel mellem interpersonel terapi og andre terapiformer mht. opnåelse af remission eller reduktion af depressive symptomer<sup>3,4</sup>.

*Kognitiv terapi.* Der findes flere og ofte bedre kontrollerede studier med patientgrupper for kognitiv terapi end for andre psykologiske terapiformer, men der er få studier med placebokontrol. Kognitiv terapi har vist sig signifikant bedre end ventelistekontrol mht. reduktion af depressive symptomer og opnåelse af remission, men er ikke med sikkerhed bedre end andre terapiformer<sup>3</sup>. Kognitiv terapi i gruppe har derimod vist sig mere effektiv end andre former for gruppeterapi (gestaltterapi, støttende gruppeterapi og mere traditionelle former for gruppeterapi) mht. opnåelse af remission<sup>3</sup>.

*Parterapi.* Der er få velkontrollerede randomiserede studier af parfokuseret terapi ved depression. I NICE-rapporten er parterapi fundet bedre end ventelistekontrol mht. reduktion af depressive symptomer<sup>3</sup>. I et nyere Cochrane-review konkluderes det, at parfokuseret terapi er signifikant bedre end placebo eller ingen behandling, mens ingen studier viser, at parfokuseret terapi er mere eller mindre effektiv end individuel terapi<sup>226</sup>.

*Problemløsningsterapi.* Problemløsningsterapi har vist sig bedre end placebo mht. opnåelse af remission og reduktion af depressive symptomer<sup>3</sup>. Sandsynligheden for, at patienter med depressioner afbryder behandlingen tidligt, er større ved placebo end ved problemløsningsterapi.

*Counseling.* Der er få velkontrollerede randomiserede studier af *counseling*, og samtlige er gennemført i primærsektoren med patienter med depression af let til moderat grad. *Counseling* er i disse studier fundet bedre end kontakt til alment praktiserende læge mht. reduktion af depressive symptomer<sup>3</sup>. Forskellen i effekten af de to behandlinger synes dog udlignet 12 måneder efter behandlingens afslutning.

*Computerbaseret kognitiv terapi.* Computerbaseret kognitiv terapi synes at kunne have en positiv effekt på depressive symptomer sammenlignet med ventelistekontrol og placebo<sup>3</sup>. I et nyere review fra National Institute of Mental Health anbefales det computerbaserede program *Beating the Blues*, der i en randomiseret undersøgelse er fundet signifikant mere effektivt end sædvanlig behandling<sup>223</sup>.

### 11.2.1 Resumé og anbefalinger

Ved depression af let til moderat grad har en række korttidsvarianter af psykoterapi vist sig at være effektive. Kognitiv terapi, interpersonel terapi, psykodynamisk terapi, parafokuseret terapi, problemløsningsterapi og *counseling* er signifikant bedre end ventelistekontrol og/eller placebo i forhold til reduktion af depressive symptomer målt ved behandlingens afslutning. Evidensen for psykodynamisk terapi som behandling af depression er mere begrænset end for interpersonel terapi og kognitiv terapi. Dokumentation for *counseling* gælder kun patienter med let til moderat depression behandlet i primærsektoren.

Der er utilstrækkelig dokumentation til at kunne afgøre, om der er en signifikant forskel mellem de forskellige terapiformer mht. opnåelse af remission eller reduktion af depressive symptomer.

- A Ved depression af let grad bør udviklingen i tilstanden almindeligvis ses an, medmindre det drejer sig om recidiverende depression, og det anbefales, at der i første omgang tilbydes råd, vejledning og støtte, fx i form af selvhjælpsterapi (Ib).
- A Ved depression af let til moderat grad bør det overvejes at tilbyde patienten psykologisk behandling, der specifikt fokuserer på depression, fx kognitiv terapi, problemløsningsterapi eller interpersonel terapi (Ib).
- A Ved alle interventioner er etableringen af en god terapeutisk alliance vigtig for at sikre et godt udbytte af behandlingen (Ib).
- ✓ Valget af psykologisk intervention bør bl.a. baseres på patientens præferencer, på en informeret dialog og på patientens eventuelle tidligere erfaringer med behandling.
- ✓ Udøveren af den psykologiske behandling ved depression bør have tilstrækkelig viden om sygdommen og dens forløb samt fornøden kompetence og uddannelse inden for den udøvede interventionsform.

### 11.3 Psykologisk behandling versus medicinsk behandling

Flere studier har sammenlignet effekten af psykoterapi med effekten af antidepressiv behandling ved den akutte episode, men generelt er der tale om ældre studier, hvor anvendelsen af antidepressiva ikke svarer til de standarder, der anvendes i dag mht. dosering og behandlingsvarighed. En metaanalyse af seks komparative undersøgelser med placebokontrol viste, at 46 % af patienterne behandlet med enten antidepressiva eller psykoterapi responderede, mod 24 % i kontrolgruppen <sup>227</sup>.

*Interpersonel terapi og kognitiv terapi.* Ifølge NICE-rapporten (2004) <sup>3</sup> og en nyere metaanalyse <sup>225</sup> er der ikke fundet nogen signifikant forskel på effekten af interpersonel terapi og antidepressiv medicin mht. reduktion af depressive symptomer. Der er heller ikke påvist nogen signifikant forskel på effekten af kognitiv terapi og antidepressiv behandling mht. opnåelse af remission eller reduktion af depressive symptomer ved behandlingens afslutning <sup>3</sup>. Gennemgående indtræder effekten af de antidepressive lægemidler hurtigere end effekten af interpersonel eller kognitiv terapi, men ved undersøgelsesernes afslutning ses ikke længere nogen forskel <sup>4</sup>.

En nyere, større randomiseret undersøgelse af DeRubeis et al. (2005) <sup>228</sup> har fundet sammenlignelige respons- og remissionsrater for kognitiv terapi (43 % og 40 %) og antidepressiva (50 % og 46 %) ved moderate depressioner (HAM-D<sub>17</sub> = 20-25), men dette studie peger samtidig på, at effekten af kognitiv terapi sandsynligvis er meget afhængig af terapeutens ekspertise og erfaring. En anden nyere randomiseret undersøgelse har vist, at såvel adfærdsorienteret kognitiv terapi (*behavioural activation therapy*) som antidepressiva er signifikant bedre end kognitiv terapi i behandlingen af patienter med moderate depressioner (HAM-D<sub>17</sub> = 20-25) <sup>229</sup>. Der er ikke dokumentation for effekten af psykoterapi ved svær depression (defineret som HAM-D<sub>17</sub> ≥ 25) ud fra foreliggende undersøgelser. I undersøgelser af ambulante tilfælde, hvor psykoterapi sammenlignes med antidepressiva, er der generelt kun en

meget lille procentdel af deltagerne, der har en svær depression (defineret som HAM-D<sub>17</sub> ≥ 25)<sup>4</sup>. Undersøgelser af effekten af psykoterapi ved svær psykotisk og indlæggelseskrævende depression er ligeledes sparsomme<sup>4</sup>.

*Problemløsningsterapi og counselling.* Der er ikke fundet nogen signifikant forskel på effekten af problemløsningsterapi sammenlignet med antidepressiv medicin alene mht. opnåelse af remission eller reduktion af depressive symptomer målt ved behandlingens afslutning eller ved 12 måneders *follow-up*. Antidepressiv medicin er derimod signifikant bedre end *counselling* mht. at opnå remission 12 måneder efter behandlingens afslutning<sup>3</sup>.

### 11.3.1 Resumé og anbefalinger

Ved ambulant behandling af patienter med *depression af let til moderat grad* i den akutte fase gælder, at effekten af antidepressiv medicin og kognitiv eller interpersonel terapi er af sammenlignelig størrelse (Ia). Ved *depression af moderat grad* er der fundet signifikant større effekt af såvel antidepressiv medicin som adfærdsorienteret kognitiv terapi end af kognitiv terapi (Ib). Der er ingen dokumentation for effekten af psykoterapi alene ved *svære, indlæggelseskrævende depressioner*.

- A Adfærdsorienteret kognitiv terapi bør overvejes til patienter med depression af moderat grad (HAM-D<sub>17</sub> = 20-25) (Ib).
- ✓ Overvejelser om iværksættelse af medicinsk versus psykologisk behandling ved depression af moderat grad bør baseres dels på en løbende vurdering af patientens aktuelle tilstand og varigheden af sygdommen, dels på patientens præferencer og eventuelle tidligere erfaringer med behandling.
- ✓ Udøvereren af den psykologiske behandling ved depression bør løbende tage højde for udviklingen i depressionens sværhedsgrad og bør (fx ved anvendelse af Hamilton Depressionsskala) kunne vurdere, hvornår det er tilrådeligt, at patienten vurderes af en læge med henblik på eventuel iværksættelse eller justering af antidepressiv medicinsk behandling.
- ✓ I tilrettelæggelsen og gennemførelsen af en psykologisk behandling bør der herudover løbende tages højde for eventuelle kognitive vanskeligheder og comorbiditet i form af fx misbrug, angstlidelse, somatisk sygdom eller personlighedsforstyrrelse.

## 11.4 Kombinationsbehandling

### 11.4.1 Den akutte episode

Der er flere undersøgelser af effekten af kombinationsbehandling versus antidepressiva eller psykoterapi alene ved behandlingen af den depressive episode. Pampallona et al. (2004)<sup>230</sup> har i et systematisk review fundet, at kombinationsbehandling med psykoterapi og medicin er forbundet med højere remissionsrate og bedre *compliance* og adhærens til den samlede behandling end antidepressiva alene.

I en nyere metaanalyse af de Maat et al. (2007)<sup>231</sup>, der vurderer effekten af kombinationsbehandling versus virkningen af psykoterapi i den akutte fase, konkluderes det, at kombinationsbehandling ikke er mere effektiv ved let til moderat depression eller ikke-kronisk moderat depression end psykoterapi alene. En bestemt variant af kognitiv terapi, kognitiv adfærdsanalytisk terapi, kombineret med antidepressiva er dog i en stor randomiseret undersøgelse fundet mere effektiv ved kronisk moderat depression end de to behandlinger hver for sig<sup>218</sup>. Samme studie viste desuden, at kombinationsbehandling har bedre virkning på patientens psykosociale funktion end de to behandlinger hver for sig.

Thase et al. (1997)<sup>232</sup> har i en såkaldt megaanalyse med 595 patienter med tilbagevendende depression fundet, at antidepressiva kombineret med interpersonel terapi var mere effektiv end kognitiv terapi eller interpersonel terapi alene ved sværere, tilbagevendende depressiv lidelse. Remissionsraten var 25 % for

psykoterapi og 43 % for kombinationsbehandling. Megaanalysen giver dog ikke samme sikkerhed som en randomiseret undersøgelse <sup>5</sup>.

#### 11.4.2 Forebyggende effekt

Der er relativt få studier af den *forebyggende* effekt af kombineret behandling ved depression. Kognitiv terapi eller kognitiv terapi i kombination med medicin har en større forebyggende effekt på tilbagefald og recidiv i forhold til medicinsk behandling alene i samme korte periode (12-20 uger) <sup>4</sup>. Resultaterne er dog af begrænset relevans, idet man i dag anbefaler, at den medicinske behandling fortsætter ud over den akutte fase <sup>4,5</sup>. Interpersonel terapi i kombination med antidepressiva har i to større undersøgelser vist sig signifikant bedre end de to behandlinger hver for sig i forhold til reduktion af recidivrisiko efter 3 års vedligeholdelsesbehandling <sup>233, 234</sup>.

Den forebyggende effekt af forskellige varianter af kognitiv terapi er undersøgt i såkaldt sekventiel kombination, hvilket i denne sammenhæng betyder, at man efter en periode erstatter eller supplerer antidepressiva med kognitiv terapi eller omvendt <sup>235</sup>. Kognitiv terapi er i en undersøgelse fundet signifikant bedre end støttende samtaler til at forebygge nye sygdomsepisoder 4 år efter ophør med en vellykket medicinsk behandling (Ib) <sup>236</sup>. Kognitiv terapi kombineret med antidepressiva har ligeledes vist sig mere effektiv end antidepressiv medicin (med klinisk management) alene for patienter med residual depression i forhold til at forebygge recidiv henholdsvis 12 måneder og 18 måneder efter behandlingen (Ib) <sup>237</sup>.

*Mindfulness*-baseret kognitiv terapi er undersøgt i et 8-sessioners manualiseret gruppeprogram og har i kombination med sædvanlig behandling vist sig at have en signifikant større forebyggende effekt end sædvanlig behandling ved 60 ugers *follow-up* hos patienter, der har haft mere end to depressive episoder (Ib) <sup>238, 239</sup>.

#### 11.4.3 Resumé og anbefalinger

Ved let til moderat depression er der ingen undersøgelser, der tyder på større effekt af kombinationsbehandling end medicin eller psykoterapi hver for sig. Ved kronisk, moderat depression er der en vis evidens for, at kognitiv adfærdsanalytisk terapi i kombination med antidepressiva er bedre end antidepressiva eller psykoterapi alene (Ib). Ved sværere, tilbagevendende depression er kombinationsbehandling med interpersonel terapi og antidepressiva i en enkelt megaanalyse fundet bedre end psykoterapi alene (IIa).

Interpersonel og kognitiv terapi samt *mindfulness*-baseret kognitiv terapi i gruppe som vedligeholdelsesbehandling eller sekventiel kombinationsbehandling har virkning på tilbagevendende depression (Ib). Der er en vis dokumentation for, at den forebyggende effekt af kombinationsbehandling er større end ved monoterapi (IIa).

- A Kombinationsbehandling med kognitiv terapi og medicin kan anbefales til patienter med kronisk depression (Ib).
- A Adfærdsorienteret kognitiv terapi i tillæg til medicinsk behandling bør overvejes til patienter med depression af moderat grad, der kun delvist responderer på antidepressiv medicin (Ib).
- A Kognitiv terapi eller interpersonel terapi (eventuelt som tillæg til medicinsk behandling) kan anbefales til patienter med tilbagevendende depression, hvis de vurderes at kunne profitere af den specifikke terapiform, og/eller hvis de får recidiv trods medicinsk behandling (Ib).
- A *Mindfulness*-baseret kognitiv terapi i gruppe kombineret med sædvanlig behandling kan anbefales til patienter, der aktuelt er remitterede, og som har haft mere end to depressioner (Ib).

- A Det kan anbefales at tilbyde patienter, der har responderet på kognitiv terapi, 2-4 opfølgningssessioner over et år (Ib).
- ✓ Psykoedukation i gruppe kan overvejes som supplement til den øvrige behandling til patienter med tilbagevendende depression og deres pårørende.

## 11.5 Patientkarakteristika og behandlingseffekt

Såvel kliniske undersøgelser som praksis taler for, at effekten af psykoterapi ved depression er afhængig af en række individuelle patientkarakteristika såsom alder, kulturel og socioøkonomisk baggrund, grad af psykologisk indsigt, tidlige opvækstbetingelser og vanskeligheder (herunder traumatiske oplevelser) samt aktuelle sociale og relationelle vanskeligheder<sup>217</sup>. Imidlertid er der kun få studier af psykologisk behandling (eller af anden behandling), som har indbygget kontrol for patientvariable.

### 11.5.1 Ældre og depression

Der er få randomiserede undersøgelser af effekten af psykologisk behandling af ældre<sup>3</sup>. Arian og Cook gennemgår i en oversigtsartikel fra 2002 litteraturen. De finder, at der er effekt af kognitiv adfærdsterapi hos ambulante patienter med depression, men at studierne er små, og at der ikke er undersøgelser af skrøbelige ældre eller ældre med let kognitiv dysfunktion. Interpersonel psykoterapi synes ifølge mindre undersøgelser at have effekt på lette depressioner<sup>240</sup>. Der er en vis evidens for, at kombinationsbehandling med interpersonel terapi og medicin er bedre end de to behandlinger hver for sig i såvel den akutte som den forebyggende behandling<sup>3, 233, 241</sup>.

### 11.5.2 Personlighedstype og depression

Patienter med en høj grad af selvkritik og perfektionisme har vist sig at have sværere ved at profitere af psykologisk behandling ved depression uanset terapiform end patienter uden disse personlighedstræk<sup>4, 217</sup>.

### 11.5.3 Personlighedsforstyrrelse og depression

Patienter med depression og samtidig personlighedsforstyrrelse synes generelt at have ringere udbytte af terapi end patienter med depression uden personlighedsforstyrrelse<sup>4, 217</sup>. I en nyere metaanalyse af Newton-Howes et al. (2006)<sup>104</sup> konkluderes det, at patienter med depression og samtidig personlighedsforstyrrelse har dobbelt så høj risiko for dårligt udfald som patienter, der udelukkende har depressioner. Et studie har fundet, at tilstedeværelsen af en personlighedsforstyrrelse er en prædikator for værdien af at kombinere psykodynamisk terapi med antidepressiv medicin<sup>242</sup>.

### 11.5.4 Traumer og depression

I en subanalyse af Keller et al.s undersøgelse<sup>218</sup> af kognitiv adfærdsanalytisk terapi ved kronisk depression fandt man, at patienter med traumatiske barndomsoplevelser (fx tidligt tab af forældre, fysisk eller psykisk overgreb) havde væsentligt ringere udbytte af antidepressiva alene (32 % remitterede) end af psykoterapi eller kombineret behandling (henholdsvis 48 % og 52 % remitterede)<sup>243</sup>.

### 11.5.5 Anbefalinger

- B\*** Til patienter med kronisk depression og barndomstraumer bør det overvejes at tilbyde kognitiv adfærdsanalytisk terapi eller tilsvarende psykoterapi alene eller i kombination med antidepressiva (Ib).
- ✓ **D** Til patienter med depression og comorbid lidelse i form af fx angst eller personlighedsforstyrrelse kan det anbefales at tilbyde længerevarende terapi, hvor man i fornødent omfang fokuserer på de comorbide vanskeligheder (IV).

- ✓D Psykodynamisk terapi kan overvejes til patienter med depression og comorbid personlighedsforstyrrelse i tillæg til sædvanlig behandling (IV).

**Tabel 6. Evidensen for psykologisk og kombineret behandling af den depressive episode**

Behandling	Evidens	Konklusion
Kognitiv terapi (forskellige varianter) <sup>3, 4, 218, 228, 229, 232, 244</sup>	Ib	KT > placebo og ventelistekontrol
	Ib	KT = AD > placebo ved let til moderat depression
	Ib	KT = IPT ved let til moderat depression
	Ib	AKT = AD > KT ved moderat depression
	Ib	KAAT + AD > KAAT ved kronisk, moderat depression
	Ib	KAAT + AD > AD ved kronisk, moderat depression
Interpersonel terapi <sup>3, 4, 225, 232, 244</sup>	Ib	IPT > placebo og psykologisk kontrol
	Ib	IPT = AD ved let til moderat depression
	Ila	IPT + AD > IPT ved moderat til svær, tilbagevendende depression
Psykodynamisk korttidsterapi <sup>4</sup>	Ib	PDT > ventelistekontrol
Problemløsningsterapi <sup>3</sup>	Ib	PLT > placebo og ventelistekontrol
Counselling-terapi <sup>3</sup>	Ib	CT > kontakt til alment praktiserende læge
Parfokuseret terapi <sup>226</sup>	Ib	PFT > placebo og ventelistekontrol
Computerbaseret kognitiv terapi <sup>223</sup>	Ib	CBKT > placebo og ventelistekontrol

**Forkortelser:**

AD = antidepressiva, KT = kognitiv terapi, AKT = adfærsorienteret kognitiv terapi, KAAT = kognitiv adfærsanalytisk terapi, IPT = interpersonel terapi, PDT = psykodynamisk korttidsterapi, PLT = problemløsningsterapi, CT = *counselling*-terapi, PFT = parfokuseret terapi, CBKT = computerbaseret kognitiv terapi.

**Tabel 7. Evidensen for forebyggende effekt af psykologisk og kombineret behandling**

Behandling	Evidens	Konklusion
Interpersonel terapi <sup>233, 234</sup>	Ib	IPT + AD > IPT IPT + AD > AD
Kognitiv terapi <sup>236, 237</sup>	Ib	KT > ST
	Ib	KT + AD > AD
Mindfulness-baseret kognitiv terapi <sup>238, 239</sup>	Ib	MBKT + SB > SB ved mere end to tidligere episoder

**Forkortelser:**

ST = støttende samtaler, MBKT = *mindfulness*-baseret kognitiv terapi, SB = sædvanlig behandling (se i øvrigt ovenfor).

## 12 ECT og andre former for behandling

### 12.1 ECT-behandling

ECT (*electro convulsive therapy*) er den engelske betegnelse for elektrokonvulsiv terapi, som består i – under bedøvelse – at fremkalde et generaliseret krampeanfald ved at lede en svag elektrisk strøm gennem hjernen. Behandlingen gives normalt i serier på 8-12 behandlinger, fordelt på 3 dage om ugen.

ECT er en veldokumenteret og særdeles effektiv behandlingsform, som især benyttes ved svære former for depression, mani og visse psykotiske tilstande. ECT kan være livreddende pga. sin hurtigt indsættende effekt. I over 90 % af tilfældene med svær depression indtræder der markant bedring efter ECT-behandling. Behandlingen er skånsom, og bivirkningerne i form af hukommelsespåvirkning fortager sig almindeligvis efter nogle uger.

ECT-behandlingen blev opfundet i 1938 og har siden gennemgået en rivende udvikling med forfining af apparaturet med det formål at minimere bivirkningerne. I dag benyttes ECT til ca. 5 % af alle indlagte psykiatriske patienter <sup>245</sup>.

I 2002 udkom en opdateret betænkning fra Dansk Psykiatrisk Selskab, der grundigt gennemgår indikationer, effekt, bivirkninger etc. <sup>245</sup>. Betænkningen kan downloades fra DPS' hjemmeside (<http://www.dpsnet.dk>).

#### 12.1.1 Effekten af ECT

En britisk metaanalyse <sup>246</sup> samlede i alt seks kliniske kontrollerede undersøgelser af 256 patienter, som blev randomiseret til henholdsvis ECT eller simuleret ECT (såkaldt *sham*-behandling, som kun bestod af narkose). Opgørelsen viste, at ECT var signifikant mere effektiv end *sham*-behandling. Samme konklusion drager den svenske SBU-rapport fra 2004 <sup>4</sup>. Metaanalysen viste også, ved at samle data fra 18 kontrollerede undersøgelser med i alt 1.144 deltagere, at ECT var medikamentel antidepressiv behandling overlegen. Tilsvarende resultater fandt gruppen bag NICE-rapporten <sup>247</sup>. Det skal dog nævnes, at de inkluderede undersøgelser er meget forskellige i design mht. både ECT-behandlingerne og den anvendte medikamentelle behandling.

En nyere, velgennemført multicenterundersøgelse fra USA <sup>248</sup> omfattede 253 patienter, som havde en veldefineret depression og blev behandlet med bitemporal ECT 3 gange om ugen. Efter 3 behandlinger havde ca. 50 % et respons, dvs. halvering af Hamilton-score, og efter at have modtaget i gennemsnit 8 behandlinger havde 94 % et respons. 75 % kom i remission (i dette tal er indregnet *drop-outs*). Det viste sig, at patienter med psykotisk depression responderede endnu bedre. To undersøgelser, som er refereret i ovennævnte metaanalyse, sammenlignede kognitive bivirkninger ved henholdsvis ECT og medikamentel behandling. Den ene undersøgelse fandt ingen forskel, hvorimod den anden viste større hukommelsesproblemer for ECT-gruppen.

I NICE-rapporten fra 2003 <sup>247</sup> anbefales det, at ECT kun bruges i de tilfælde, hvor behandling med antidepressiva har vist sig forgæves, eller hvor tilstanden er livstruende. SBU-rapporten <sup>4</sup> og DPS' ECT-rapport <sup>245</sup> understreger imidlertid, at denne restriktive holdning kan forlænge patienternes lidelser unødigt i uger til måneder, hvor effekt af medicinsk behandling afventes. I Danmark gives ECT-behandling næsten altid efter informeret samtykke, men den kan ifølge dansk lovgivning gives med tvang til en psykotisk patient for at afværge livsfare.

### 12.1.2 Bivirkninger ved ECT

Umiddelbart efter behandlingen kan der forekomme hovedpine og tendens til muskelsmerter. Begge dele kan behandles med milde analgetika.

Selve krampeanfaldet medfører tachycardi og blodtryksstigning, ligesom der kan forekomme arytmier, men disse fænomener er af forbigående natur og almindeligvis ikke noget problem for patienten. Hos patienter med svær hjerte-karsygdom kan de forebygges vha. medicin. Risikoen for dødsfald ved ECT er ikke større end den minimale risiko, som altid findes ved en kortvarig narkose, og ligger på omkring 2 dødsfald pr. 100.000 behandlinger <sup>249-251</sup>.

Forekomsten af kognitive bivirkninger afhænger af en række individuelle og tekniske faktorer, herunder elektrodeplacering (uni- eller bilateral) og strømstyrke. Ældre oplever generelt flere bivirkninger end yngre. Den hyppigste kognitive bivirkning er hukommelsesforstyrrelser, hvor man skelner mellem retrograd og anterograd amnesi.

Den anterograde amnesi plejer at svinde efter afslutning af behandlingen, men det er ufuldstændigt klarlagt, hvor længe det kan vare <sup>252</sup>. Ottosson et al. (1985) <sup>253</sup> fandt således fuldstændig restitution inden for 1 måned hos bilateralt behandlede patienter, og endnu hurtigere blandt unilateralt behandlede. Andre har også fundet, at forskellen i bivirkninger mellem uni- og bilateral behandling blev udjævnet inden for 3 måneder <sup>254</sup>.

Retrograd amnesi kan gå ud over dels autobiografisk materiale, dels ikke-personlige hukommelsesspor vedrørende fakta og alment kendte forhold. En undersøgelse med anvendelse af moderne ECT-teknik har vist, at bilateral ECT giver mere påvirket retrograd amnesi end unilateralt ECT, og at ikke-personligt materiale påvirkes mest <sup>255</sup>. Den retrograde amnesi bedres to måneder efter afslutning af ECT, men der kan fortsat påvises defekter hos bilateralt behandlede patienter, særligt mht. ikke-personligt materiale. Jo tættere materialet ligger rent tidsmæssigt på behandlingsserien, jo større risiko er der for, at det glemmes. Nogle af disse tabte erindringer kommer formentlig aldrig tilbage igen, men undersøgelser, der har inkluderet ubehandlede kontrolpersoner, viser, at de behandlede patienter allerede før ECT-behandlingen erindrede færre personlige hændelser end kontrolpersonerne <sup>255</sup>. Andre studier viser, at patienterne stort set ikke har haft flere subjektive hukommelsesforstyrrelser efter 2 måneder end raske kontrolpersoner <sup>256</sup>.

### 12.1.3 Strukturelle hjerneforandringer efter ECT

Talrige undersøgelser på forsøgsdyr har ikke kunnet påvise nogen skade på hjernen efter ECT <sup>245</sup>. Tilsvarende har autopsistudier ikke vist andet end alderssvarende forandringer. Flere prospektive undersøgelser, der har benyttet CT- eller MR-scanning af hjernen, har ikke kunnet påvise skader efter ECT <sup>257, 258</sup>.

Efter ECT forekommer der som nævnt ofte hukommelsesforstyrrelser, hvilket teoretisk kunne skyldes beskadigelse af bl.a. hippocampus, som er meget følsom over for iltmangel. Undersøgelse af muligt cellehenfald er derfor særligt vigtigt i denne struktur, men det er ikke lykkedes at afsløre sådanne <sup>259</sup>. Tværtimod tyder disse målinger på øget synaptogenese og cellenydelse i hippocampus efter ECT, som det ses ved forsøgsdyr <sup>260</sup>. Tilsvarende er der efter ECT-behandling hos mennesker påvist stigning i vækstfaktoren *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), som får nervevæv til at regenerere <sup>261</sup>.

### 12.1.4 Betydningen af elektrodeplacering for virkninger og bivirkninger

Både virkninger af og bivirkninger ved behandlingen er meget afhængige af elektrodeplaceringen (uni- eller bilateral). Der henvises til ECT-rapporten fra Dansk Psykiatrisk Selskab (2002) <sup>245</sup>.



### 12.1.5 ECT ved andre former for depression

Der findes ingen kontrollerede undersøgelser af effekten af ECT ved dysthymi. Ældre ikke-kontrollerede studier antyder, at behandlingen er mindre effektiv ved såkaldt neurotisk depression.

### 12.1.6 ECT af ældre

I kontrollerede studier af effekten af ECT indgår almindeligvis patienter op til 75 år. Der foreligger begrænset evidens for patienter over 75 år. Flere retrospektive journalgennemgange og enkelte prospektive undersøgelser tyder dog på, at ECT til personer over 75 år er mindst lige så effektivt som til yngre aldersgrupper. De ældre tåler tilsyneladende også behandlingen godt <sup>4</sup>.

### 12.1.7 ECT ved graviditet

Der findes ingen kontrollerede undersøgelser af effekten eller bivirkningerne for moder og barn ved ECT-behandling af gravide. Et review, der omhandlede gravide behandlet med ECT i årene 1942-1991, viste i 38 ud af 300 tilfælde komplikationer, inkl. forbigående benigne fosterarytmier, let vaginal blødning og selvlimiterende uterinkontraktioner <sup>262</sup>. Rekommandationer for området er gennemgået andetsteds <sup>262, 263</sup>.

### 12.1.8 ECT ved samtidig somatisk sygdom

Der er ingen systematiske undersøgelser af effekten af ECT på depression ved forskellige somatiske sygdomme, men disse kan udelukke brug af visse typer antidepressiv medicin, hvilket kan skærpe indikationen for ECT.

### 12.1.9 Kontraindikationer

Der er ingen absolutte kontraindikationer for ECT. Af relative kontraindikationer kan nævnes cerebrale aneurismer og rumopfyldende cerebrale processer medførende forhøjet intrakranielt tryk, aortaaneurismer og anamnese med intracerebral blødning, myokardieinfarkt eller hjertearytmi <sup>245</sup>.

### 12.1.10 ECT versus rTMS

ECT er kun sammenlignet med repetitiv transkraniel magnetstimulation (rTMS) i få undersøgelser med mange metodologiske problemer.

### 12.1.11 Recidiv

Inden for et halvt år efter ECT-behandling vil størstedelen af patienterne få recidiv af depressionen. Der er en vis evidens for, at anvendelse af TCA efter en ECT-serie kan reducere recidivrisikoen <sup>247</sup>. Forebyggende behandling med TCA og lithium har i en enkelt kontrolleret undersøgelse vist sig endnu mere effektiv <sup>264</sup>.

### 12.1.12 Vedligeholdelsesbehandling

Pga. den store risiko for recidiv anbefales passende vedligeholdelsesbehandling efter en ECT-serie, enten med medicinsk behandling alene eller suppleret med vedligeholdelses-ECT.

En retrospektiv undersøgelse har vist, at vedligeholdelses-ECT i kombination med medikamentel antidepressiv behandling er bedre end medikamentel antidepressiv behandling alene mht. recidivrisiko <sup>265</sup>. En prospektiv kontrolleret undersøgelse har vist, at den kognitive funktion ikke forringes af vedligeholdelsesbehandling med ECT sammenlignet med medikamentel vedligeholdelse <sup>266</sup>.

SBU-rapporten anbefaler medicinsk vedligeholdelsesbehandling efter ECT, også hos patienter, hvor forudgående medicinsk behandling ikke har haft effekt. NICE-rapporten (2003) fraråder derimod

vedligeholdelses-ECT. Vedligeholdelses-ECT tolereres imidlertid godt og kan anvendes ved enkelte patienter, hvor symptomfrihed ikke kan opnås med andre midler.

### 12.1.13 Anbefalinger vedrørende ECT-behandling

- A ECT kan anbefales som førstevalgsbehandling til svære depressioner med svær forpintethed, psykotiske symptomer, alvorlig suicidalfare eller stupor, hvor man prioriterer den meget sikre, hurtigt indtrædende og veldokumenterede effekt højt. Dette skal vejes imod risikoen for hukommelsesmæssige bivirkninger (Ia).
- B Der er ikke evidens for, at ECT forårsager hjerneskade; derimod tyder meget på, at der dannes nye neuroner ved behandlingen (IIa).
- ✓D ECT anbefales generelt ikke ved let depression, da bivirkningerne ofte er for store i forhold til effekten (IV).
- ✓D ECT kan også anvendes til ældre patienter under hensyntagen til deres sårbarhed over for kognitive bivirkninger (IV).
- D ECT kan anvendes til gravide i tæt samarbejde med obstetiker og anæstesiolog (IV).
- D ECT kan anvendes mod depression ved langt de fleste somatiske sygdomme (IV).
- A Det anbefales, at man rutinemæssigt tilbyder en ECT-behandlet patient forebyggende behandling med SSRI eller TCA (Ib).
- C Til udvalgte patienter, som ikke kan holdes fri for depression ad anden vej, kan vedligeholdelsesbehandling med ECT forsøges (III).

## 12.2 Transkraniel magnetstimulation

Transkraniel magnetstimulation (TMS) har siden opfindelsen i 1985 haft sin plads inden for neurologisk og neurofysiologisk diagnostik. Udenlandske undersøgelser har imidlertid antydnet, at metoden desuden kan have antidepressiv virkning.

Vha. et meget kraftigt pulserende magnetfelt, som er i stand til at passere huden og kraniet uden modstand, induceres en svag strøm i bestemte områder af hjernen. I modsætning til ECT muliggør TMS fokal stimulation af udvalgte, afgrænsede områder af centralnervesystemet uden epileptisk krampeaktivitet. Behandlingen kræver derfor ikke universel bedøvelse og giver i henhold til tidligere erfaringer ikke anledning til indprentningssvækkelse eller andre alvorlige bivirkninger.

Man ved intet sikkert om, hvordan metoden skulle kunne virke antidepressivt. Man kan se dels lokale effekter i stimulerede områder, dels afledte ændringer i andre dele af hjernen. Der har været fremsat hypoteser om, at TMS kan påvirke monoaminerne og visse neuropeptider såvel som hypofyse-binyrebark-aksen, ligesom man har foreslået, at der sker en påvirkning af visse vækstfaktorer i hjernen, fx BDNF. PET-undersøgelser har vist, at TMS påvirker blodgennemstrømningen og glukosemetabolismen i hjerneområder, der er relevante mht. depressionens patogenese<sup>267</sup>. Visse af metodens effekter minder om dem, der kan iagttages ved antidepressiv medicinsk behandling, selvom der også er betydelige forskelle<sup>4</sup>.

Der er udført mange undersøgelser, der forsøger at belyse effekten af repetitiv TMS (rTMS) på depression. Imidlertid er flertallet af disse behæftet med alvorlige metodologiske fejl. Hertil kommer, at det er teknisk umuligt at dobbeltblinde sådanne undersøgelser, fordi man ikke har nogen god metode til placebobehandling, som patienten ikke vil kunne gennemskue. Flere af undersøgelserne er desuden meget små. En Cochrane-rapport<sup>268</sup>, som blev udvidet med flere undersøgelser<sup>269</sup>, kunne således inkludere 14 undersøgelser, som levede op til visse metodologiske krav. Langt de fleste af disse anvendte højfrekvent stimulation over venstre dorsolaterale præfrontale cortex (DLPFC), mens en enkelt undersøgelse anvendte lavfrekvent stimulation over højre DLPFC. Herudover var der store forskelle

studierne imellem, bl.a. mht. medicinering af patienterne, forekomsten af indlagte versus ambulante patienter og andelen af behandlingsrefraktære patienter.

Konklusionen i de nævne undersøgelser og SBU-rapporten er, at man ikke kan påvise en klinisk betydende effekt af behandlingen. Imidlertid anbefales yderligere undersøgelser, bl.a. fordi man endnu ikke har fastlagt de optimale stimulusparametre.

### 12.3 Fysisk træning

Fysisk træning er i dette referenceprogram defineret som en struktureret aktivitet med en given hyppighed, intensitet og varighed, der er givet som led i behandlingen af depression.

Den fysiske aktivitet kan være givet som individuel træning eller gruppebehandling og kan omfatte aerob (konditionstræning) eller anaerob træning (styrketræning). De aerobe træningsformer, fx løb, ergometercyklung og gang, er hyppigst undersøgt.

Effekten af fysisk træning på depression har været genstand for undersøgelse i adskillige studier i de seneste årtier. Studierne er kendetegnet ved stor heterogenitet hvad angår patientpopulation, studiedesign samt form og indhold af den fysiske træning. Kvaliteten af de enkelte studier har ofte været for ringe til at kunne udlede, om der er en sikker evidens for effekten af fysisk træning. Der er hidtil ikke publiceret undersøgelser, hvor effekten af fysisk træning har været sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke fik antidepressiv medicin <sup>4</sup>.

Der er nogen evidens (Ib) for, at struktureret og superviseret fysisk træning for patienter med let til moderat depression kan have en positiv effekt på tilstanden i form af reduktion i sværhedsgrad og forbedret kognition. Enkelte studier sandsynliggør tillige, at fysisk træning skal udøves med en vis intensitet for at have effekt.

Der har været foreslået flere forskellige årsager til en mulig effekt af fysisk træning. Regelmæssig motion ses i vestlig kultur som sundhedsfremmende. Den deprimerede patient, som motionerer regelmæssigt, får muligvis positiv feedback fra omgivelserne og øget selvværdsfølelse. Fysisk træning kan desuden medvirke til at fjerne opmærksomheden fra negative tanker, og oplevelsen af mestring kan være vigtig. Endelig kan fysisk aktivitet have fysiologiske effekter i form af ændringer i endorfin- og monoaminkoncentrationerne <sup>3</sup>.

Da der kun er få studier af tilstrækkelig kvalitet, der understøtter ovenstående, bør der forskes yderligere i effekten af fysisk træning på depression, herunder langtidseffekten og en mulig forebyggende effekt.

### 12.4 Søvndeprivation

Anvendelse af søvndeprivation (vågenterapi) daterer sig fra 1960'erne og 1970'erne. Metoden går ud på, at patienten holder sig vågen enten en hel nat og den efterfølgende dag (total søvndeprivation) eller vækkes midt om natten og holder sig vågen den efterfølgende dag (partiell søvndeprivation). Hos ca. 60 % af patienterne med depressiv episode vil én enkelt nats søvndeprivation medføre en halvering af sværhedsgraden af depression, men også en betydelig risiko for tilbagefald efter få dage.

Gennem de sidste 20 år er der ved flere centre blevet arbejdet på at forbedre metoden gennem anvendelse af serier af søvndeprivation (ofte i alt 3 med en normal nats søvn imellem) <sup>270</sup>, men også suppleret med lithium, pindolol, lysbehandling og såkaldt *sleep-phase advance* har vist sig at have en forebyggende effekt. Der foregår for tiden flere undersøgelser af effekten af søvndeprivation. Metoden må indtil videre betragtes som eksperimentel og kan anvendes i udvalgte tilfælde.

## 12.5 Lysbehandling

Lysbehandling i form af naturligt sollys har siden antikken været brugt som et uspecifikt helsemiddel. Den moderne anvendelse af lysbehandling stammer fra først i 1980'erne, hvor det blev påvist, at lys kan undertrykke dannelse af melatonin fra koglekirtlen<sup>271</sup>. I samme periode blev et syndrom med tilbagevendende depressioner om vinteren beskrevet, og idéen til moderne lysbehandling var dermed født<sup>272</sup>. Siden er der udført ca. 200 kliniske studier af effekten af lysbehandling ved depression<sup>4</sup>. Mange af undersøgelserne er dog af dårlig kvalitet, ofte med få forsøgsdeltagere og med meget forskellige og usammenlignelige design. Først i de seneste år er der publiceret et tilstrækkeligt antal gode studier til, at evidensen af lysbehandling kan vurderes gennem metaanalyser.

NICE-rapporten nævner imidlertid intet om lysbehandling. I SBU-rapporten konkluderes, at man på baggrund af de foreliggende undersøgelser ikke med sikkerhed kan adskille effekten af lysbehandling fra placeboeffekt. Det er imidlertid en svaghed ved denne rapport, at undersøgelser med dårlig kvalitet ikke er frasorteret.

Efterfølgende er der publiceret to metaanalyser af effekten af lysbehandling: I en Cochrane-metaanalyse fandtes evidens for en moderat effekt af lysbehandling brugt som supplement til medicinsk behandling ved ikke-sæsonafhængig depression, specielt i starten af behandlingen<sup>273</sup>. Der var desuden evidens for effekt af lysbehandling hos patienter, der havde responderet på søvndeprivation. I en anden metaanalyse fandtes evidens for effekt af lysbehandling, både via lysboks og som *dawn-simulation* (svagt lys sidst på natten), på både sæsonafhængig og ikke-sæsonafhængig depression<sup>274</sup>. Effekten var af samme størrelsesorden som medicinsk behandling af depression. Derimod var der ikke sikker evidens for lysbehandling som tillæg til medikamentel behandling af ikke-sæsonafhængig depression. Sidstnævnte konklusion skal dog tages med et vist forbehold, idet metaanalysen ved en fejl medregnede samme negative studie to gange. Der er efterfølgende publiceret et større studie af ikke-sæsonafhængig depression, hvor lys blev anvendt som supplement til sertralin, og hvor der fandtes en statistisk signifikant effekt af stærkt versus svagt lys efter 1 uges behandling. Denne effekt holdt i de 5 uger, lysbehandlingen varede. Effekten aftog dog efter ophør af lysbehandlingen over den følgende 4-ugers periode<sup>275, 276</sup>.

Et stort studie af lysbehandling af ældre med depression viste ingen effekt<sup>277</sup>, hvorfor man indtil videre ikke rutinemæssigt kan anbefale lysbehandling til denne patientgruppe. Der er dog særlige metodologiske problemer ved lysbehandling af ældre i form af dårligere *compliance* og aldersforandringer i øjets linse og nethinde.

Flere studier har sammenlignet effekten af lysbehandling med medicinsk behandling af depression. Senest har et stort veltillrettelagt studie fra Canada<sup>278</sup> vist sammenlignelig effekt af lysbehandling og fluoxetin på patienter med sæsonafhængig depression.

Sammenfattende findes der nu evidens for en effekt af lysbehandling på såvel sæsonafhængig som ikke-sæsonafhængig depression, både som tillæg til medicinsk behandling og som monoterapi. Effekten af lysbehandling hos ældre er indtil videre usikker. Lysbehandling i de studier, der danner grundlag for denne evidens, gives oftest med en lysstyrke på 10.000 lux med behandlingstider på ca. 30-60 minutter om morgenen. Patienter med øjensygdom bør vurderes af øjenlæge før lysbehandling.

## 12.6 Akupunktur

Akupunktur stammer oprindeligt fra Kina, hvor metoden har været brugt som en del af den traditionelle medicin gennem mere end 2.000 år. Akupunktur udføres med forskellige teknikker (fx nåle-, elektro- og laserakupunktur) til stimulering af specifikke punkter på legemsoverfladen. Der

foreligger en række undersøgelser af effekten af akupunktur til behandling af depression. I et Cochrane-review fra 2004<sup>279</sup>, der inkluderede undersøgelser frem til 2003, fandtes, at der var insufficient evidens til at bestemme effekten af akupunktur ved depression i sammenligning med antidepressiv medicin, ventelistekontroller eller placeboakupunktur. Siden da er der publiceret enkelte randomiserede kontrollerede undersøgelser, herunder én undersøgelse med anvendelse af akupunktur til gravide med depression, som viser en vis effekt på depression<sup>280, 281</sup>. Rutinemæssig anvendelse af akupunktur til behandling af depression bør dog afvente flere undersøgelser af bedre kvalitet.

## 12.7 anbefalinger vedrørende øvrige behandlingsmetoder

- A TMS er endnu at betragte som en eksperimentel behandling, da de foreliggende undersøgelser samlet ikke kan påvise en sikker effekt heraf (Ia).
- A Pga. manglende evidens kan TMS ikke anbefales som erstatning for ECT (Ib).
- A Det anbefales, at fysisk træning indgår i behandlingen af patienter med let til moderat depression (Ib).
- ✓ Søvndeprivation (vågenterapi) må indtil videre betragtes som en eksperimentel behandling.
- A Lysbehandling kan anbefales til behandling af sæsonafhængig depression ("vinterdepression") (Ia).
- A Lysbehandling kan anbefales som monoterapi af ikke-sæsonafhængig depression af let til moderat grad (Ia) eller som supplement til medicinsk antidepressiv behandling med henblik på at accelerere den antidepressive effekt hos patienter med ikke-sæsonafhængig depression (Ib).
- ✓ Aktuelt er der ikke tilstrækkelig evidens for effekten af akupunkturbehandling af depression til at anbefale rutinemæssig brug af metoden.

## 13 Organisation

Behandlingen af patienter med depression finder sted i almen praksis, hos privatpraktiserende psykologer, i speciallægepraksis, i distriktspsykiatriske centre og på psykiatriske afdelinger, herunder på specialafsnit. En del patienter bliver også behandlet hos privatpraktiserende psykoterapeuter, hvis uddannelsesmæssige baggrund er yderst forskellig mht. både grund- og videreuddannelse og uden nogen form for kvalitetskontrol fra en offentlig myndighed. I dette kapitel refereres NICE-rapportens og nogle danske rapporters synspunkter angående organisering af depressionsbehandling. På den baggrund fremsættes forslag til organiseringen af forskellige behandlingstiltag og samarbejdsrelationer i forbindelse med unipolar depression. Dette gøres, vel vidende at lokale ressourcemæssige forhold, demografiske forskelle og forskelle i sygdomstygden uvægerligt må spille en stor rolle for organiseringen af psykiatrien i et givet område. En detaljeret redegørelse for organisatoriske forhold falder uden for arbejdsgruppens kommissorium og vil kræve et selvstændigt udredningsarbejde som en naturlig opfølgning på dette referenceprogram. Arbejdsgruppen har således ikke drøftet nærmere, hvordan den øgede behandlingsindsats vil kunne implementeres, og har heller ikke foretaget økonomiske beregninger af, hvad forskellige tiltag ville koste. Nedenfor er anført en række mulige foranstaltninger, som alene er tænkt som et idékatalog til en fremtidig drøftelse af depressionsbehandlingens organisering.

### 13.1 Den praktiserende læges rolle

Den praktiserende læge er en nøglefigur i depressionsbehandling. Langt den største del af alle patienter med depressiv lidelse diagnosticeres og behandles i almen praksis. Imidlertid er diagnostik og behandling af depression i dette regi vanskelig mht. indikation og tidspunkt for påbegyndelse af medicinsk behandling, herunder korrekt dosering og varigheden af behandlingen<sup>9-12, 282</sup>. Behandlingen består altovervejende i medicinsk antidepressiv behandling og støttende samtaler. Et stigende antal praktiserende læger videreuddanner sig dog også inden for psykoterapeutiske retninger, herunder specielt kognitiv terapi. Andre henviser patienterne til fx kognitiv terapi hos praktiserende speciallæger i psykiatri eller praktiserende psykologer, men desværre er mulighederne herfor begrænsede, bl.a. pga. overenskomstmæssige og uddannelsesmæssige hindringer. Psykoterapeutisk behandling foregår derfor altovervejende for patientens egen regning.

Som tidligere nævnt er det største problem imidlertid at opspore patienter med depression (se kapitel 4). Der foreligger flere undersøgelser af og oversigter over effekten af forskellige programmer, der sigter mod at bedre diagnostikken og behandlingen af deprimerede patienter, men pga. undersøgelsesnes forskellighed er resultaterne vanskelige at sammenligne<sup>70, 283, 284</sup>. Hertil kommer store forskelle i sundhedsvæsenet i de respektive lande.

### 13.2 Stepped care

NICE-rapporten anbefaler den såkaldte *stepped care*-model som organisationsprincip for behandlingsindsatsen ved depression. Som det fremgår af figur 5, sætter modellen fokus på patientens behov, som afhænger af depressionens karakteristika, og på patientens og det sociale netværks ressourcer. Dette sammenholdes med et differentieret respons fra behandlerystemet. Princippet er, at behandlingsindsatsen er trinvist opbygget med den mindst indgribende, mindst omkostningstunge og lettest tilgængelige indsats som første trin. Hvis effekten på dette trin er utilstrækkelig, visiteres patienten videre til trin 2 og så fremdeles.

Hvert trin i modellen omfatter en behandlende instans samt diagnostik og vurdering af patientens lidelse, vanskeligheder og problemer. Samtidig anføres relevante interventionsmetoder. På hvert

trin introduceres nye behandlingsinstanser og/eller behandlingsmetoder. Et højere behandlingstrin forudsætter som hovedregel, at de forrige niveauer har været tilbudt og/eller forsøgt, men i visse tilfælde, fx ved selvmordsfare, kan en person henvises direkte til mere intensive behandlingsniveauer.

Ovenstående model fra NICE-rapporten er tilpasset danske forhold, hvorfor de første behandlingstrin varetages af den alment praktiserende læge. Allerede her anbefales det, at de pårørende involveres, og at de tidligere omtalte risikogrupper screenes (se afsnit 4.2). Først på tredje trin tilbyder den praktiserende læge medicinsk eller psykoterapeutisk behandling. Ved manglende effekt henvises til en speciallæge i psykiatri, idet NICE-rapporten foreslår, at den praktiserende læge har adgang til psykiatriske specialister, som kan rådgive om behandlingen og yde undervisning og supervision.

HVEM ER ANSVARLIG FOR BEHANDLINGEN?	HVAD ER I FOKUS?	HVAD GØR DE?
<b>TRIN 5</b> Psykiatrisk sengeafdeling	Livsfare, alvorlig selvneglect	Medicinering, kombineret behandling, ECT
<b>TRIN 4</b> Praktiserende psykiater, psykiatrisk klinik/center	Behandlingsresistent, tilbagevendende, atypisk og psykotisk depression, selvmordsfare	Medicinering, kompleks psykologisk intervention, kombineret behandling
<b>TRIN 3</b> Praktiserende læge, psykolog, praktiserende psykiater	Moderat eller visse tilfælde af svær depression	Medicinering, psykologisk intervention, social støtte
<b>TRIN 2</b> Praktiserende læge, psykolog	Let depression	Observation ("watchful waiting"), støttet selvhjælp, computeriseret CBT, motion, kort psykologisk intervention
<b>TRIN 1</b> Praktiserende læge, praksis sygeplejerske, sundhedsplejerske, skadestuepersonale	Opsporing	Vurdering

Figur 5. Stepped care. CBT = *cognitive behavioural therapy (kognitiv adfærdsterapi)*

### 13.3 Shared care

Enkle undervisningsforløb for praktiserende læger om diagnostik og behandling af depressiv lidelse har været afprøvet med varierende resultat i flere undersøgelser, men uden at der samlet set er fundet nogen entydig og sikker bedring af patienternes prognose<sup>284, 285</sup>. Derimod har undersøgelser, der testede effekten af et mere aktivt samarbejde mellem en praktiserende læge og en speciallæge i psykiatri (*shared care* eller *collaborative care*) på overbevisende måde vist, at det via et sådant samarbejde er muligt at bedre behandlingen af depressiv lidelse i almen praksis (evidensniveau Ib)<sup>5, 286-289</sup>. Det ser ud til, at det er afgørende, at den praktiserende læge har mulighed for at få klinisk vejledning i konkrete patientforløb og støtte i alle faser af behandlingen, dvs. udvælgelse af patienter, der vil have effekt af behandling, løbende behandlingsmonitorering, patient-psykoedukation og tæt samarbejde med en specialist om behandling af mere komplicerede patienter<sup>290, 291</sup>.

Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Psykiatrisk Selskab har således i en rapport fra 2004<sup>292</sup> anbefalet *shared care* mellem praktiserende læge og specialister eller andre instanser i forbindelse med bl.a. depression som et middel til at højne kvaliteten af behandlingen. Som konkrete muligheder kan nævnes systematiseret samarbejde mellem praktiserende læger og speciallæger i psykiatri eller psykiatriske afdelinger og brug af andre faggrupper som konsulenter eller til supervision og efteruddannelse. Dette vil kræve såvel organisatoriske justeringer som overenskomstmæssige ændringer.

For at udvikle samarbejdsmodeller for behandling af patienter med psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter kunne man eventuelt danne lokale, tværfaglige koordinationsudvalg med deltagelse af praktiserende læger, praktiserende psykiatere, psykologer, andre relevante faggrupper og de psykiatriske afdelinger. Konkret kunne de nye samarbejdsformer mellem speciallæger i almen medicin og speciallæger i psykiatri dreje sig om:

- Telefonrådgivning
- Udbygning af praksiskonsulentordningen
- Akutte og subakutte vurderinger hos speciallæger i psykiatri
- Konsultationer i almen praksis med speciallæger i psykiatri
- Fælles patientforløb
- Specialiserende samarbejdsmodeller
- Behandlende hjælpepersonale i psykiatrisk speciallægepraksis
- Mobilteam.

### 13.4 Den praktiserende psykiaters rolle

I takt med reduktionen af psykiatriske sengepladser er patienttilgangen til distriktspsykiatrien og speciallægepraksis forøget. Inden for distriktspsykiatrien varierer andelen af patienter med depression efter alt at dømme meget i de forskellige centre landet over. Mange steder – specielt i de store byer – har man koncentreret indsatsen om de psykotiske patienter og de sværeste unipolare og bipolare tilfælde. Særligt har man villet sikre et tilbud til de patienter, der behøvede både psykiatrisk behandling og sociale støtteforanstaltninger. Det har betydet, at en række patienter med moderat til svær depression ikke behandles i distriktspsykiatrisk regi. Således behandles patienter med diagnoser og sværhedsgrad af sygdomme, som tidligere blev behandlet i senge- og distriktspsykiatrien, i dag i speciallægepraksis.

I rapporten *Behandling af psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter* fra DPS (2001)<sup>293</sup> er de praktiserende psykiaters rolle beskrevet. Det fremgår, at man i speciallægepraksis behandlede skønsmæssigt 45.000 mennesker om året, hvoraf ca. en tredjedel havde affektive lidelser. Pga. det beskedne antal praktiserende speciallæger, mellem 125 og 150 i Danmark, er det kun et fåtal af de mennesker, der kunne behandles i denne relativt omkostningslette sektor, der bliver det. Desuden er den nuværende tilgængelighed af undersøgelse og behandling i psykiatrisk speciallægepraksis for lille og ventetiden for lang – ofte adskillige måneder. Det vil være fagligt optimalt, hvis ventetiden til praktiserende psykiater er af størrelsesordenen 4 uger fra henvisningstidspunktet, og hvis den regionale tilgængelighed er bedre og mere ensartet. Dette forhold kan fx bedres ved at give offentligt ansatte speciallæger mulighed for at behandle patienter uden for arbejdstiden med tilskud fra sygesikringen og at tillade praktiserende speciallæger i delepraksis at øge patientindtaget uden økonomiske restriktioner ("knækgrænser").

### 13.5 Samarbejdet mellem praktiserende læger og praktiserende psykologer

I lyset af den massive mangel på psykiatere, som sandsynligvis ikke vil blive bedret inden for de næste 15 år, har arbejdsgruppen diskuteret, om andre personalegrupper end speciallæger i psykiatri kan indgå i *shared care*-samarbejde med praktiserende læger. I den forbindelse kan der henvises til erfaringerne fra et projekt i Århus Amt, nu Region Midtjylland, som belyser netop dette<sup>294</sup>.

Psykiatrien i det tidligere Århus Amt havde således i perioden 2005-2006 ansat 4 psykologer i en forsøgsordning til at forestå behandling af moderat deprimerede patienter, et såkaldt *shared care*-projekt mellem Århus Universitetshospital, Risskov, og en udvalgt gruppe praktiserende læger. Projektet var finansieret via en statslig puljebestilling og blev 1. januar 2007 gjort permanent i den nye Region



Midtjylland under Århus Universitetshospital, Risskov. Tilbuddet blev organisatorisk knyttet til Center for Selvmordsforebyggelse under De Psykiatriske Specialklinikker og har ansat 4 psykologer, der hver har patientsamtaler i lokalpsykiatrien 4 dage ugentligt. En dag ugentligt anvendes på faglig supervision, efteruddannelse og anden mødevirksomhed i Center for Selvmordsforebyggelse.

De moderat deprimerede patienter henvises til psykologerne fra deres praktiserende læge, som i henhold til *shared care*-modellen bevarer behandlingsansvaret for patienterne, mens psykologerne giver specifik psykoterapi rettet mod patienternes depressionssygdom i et behandlingsforløb på 10 samtaler.

Psykologerne har mulighed for at drøfte problemer, der opstår i løbet af behandlingen, med den henvisende praktiserende læge og har ligeledes mulighed for en mere generel faglig rådgivning ved erfarne kliniske psykologer og psykiatriske speciallæger knyttet til Center for Selvmordsforebyggelse. Behandlingskapaciteten pr. psykolog er typisk 4-5 samtaler pr. dag og, meget groft anslået, 50-75 patientforløb pr. år.

Arbejdsgruppen peger således på det hensigtsmæssige i, at patienter med moderat depression efter henvisning fra egen læge behandles af psykologer med relevant efteruddannelse i fx kognitiv terapi med tilskud fra sygesikringen og som led i *shared care*, jf. den gennemgæede evidens for effektiviteten af en sådan behandling (se afsnit 4.1 og 13.3). Eventuel samtidig medikamentel behandling styres således af den praktiserende læge. Det er dog vigtigt, at patienterne inden henvisningen er grundigt diagnosticerede og udredt psykiatrisk og somatisk (se kapitel 5).

## 13.6 Specialiserede klinikker for patienter med affektive lidelser

Dansk Psykiatrisk Selskab fremhæver i en rapport fra 2001<sup>293</sup>, der omhandler de såkaldte ikke-psykotiske lidelser, herunder depressioner, at den alment praktiserende læge bør være første led i behandling af disse lidelser, men at efteruddannelse og supervision af denne faggruppe bør optimeres. Blandt mange forslag i rapporten til fremtidig organisering af behandlingen er oprettelse af flere offentlige specialafsnit, som kan tilbyde veldokumenteret behandling af mere komplicerede tilstande. Dette støttes af en nyligt publiceret dansk MTV-rapport fra Sundhedsstyrelsen om ambulante behandling af de affektive lidelser<sup>5</sup>. Denne rapport anbefaler oprettelse af 5-10 affektive klinikker i Danmark med følgende formål vedrørende depressiv lidelse:

- 1) At tilbyde målrettet supervision (klinisk vejledning om konkrete patientforløb)
- 2) At tilbyde rådgivning og undervisning af dem (praktiserende læger m.fl.), der primært varetager den ambulante behandling af patienter med depressiv lidelse (*shared care*)
- 3) At tilbyde vurdering (*second opinion*) og behandling af patienter med svære og behandlingsmæssigt komplicerede former for depressiv lidelse
- 4) At tilbyde rådgivning og behandling af kvinder med depressiv lidelse, som ønsker graviditet eller er gravide.

Desuden anføres det i rapporten, at:

- Ambulante klinikker for affektiv lidelse er et supplement til den nuværende decentrale behandling
- Klinikkerne skal tilbyde behandling på det højeste faglige niveau
- Behandlingen bør bestå af såvel medicinsk som psykologisk behandling
- Klinikkerne løbende skal foretage kvalitetssikring og kvalitetsudvikling af behandlingen
- Klinikkerne skal varetage undervisning og forskning i diagnostik og behandling af affektiv lidelse.

Netop gennem specialisering og den deraf følgende koncentring af komplicerede sygdomsforløb bedres mulighederne for kvalitetsudvikling og forskning betydeligt, hvilket igen vil øge kvaliteten af det specialiserede tilbud.

## 13.7 Daghospitalsbehandling

Daghospitalsbehandling anvendes i dag på flere måder i Europa <sup>295</sup>:

- 1) Som alternativ til akut indlæggelse på døgnafdeling
- 2) Som udslusningsmåde efter døgnindlæggelse
- 3) Som et intensivt behandlingstilbud som alternativ til ambulante behandling
- 4) Som støttefunktion for kroniske patienter.

Daghospitalsbehandling tilbydes i dag flere steder i Danmark. Der tilbydes et bredt spektrum af gruppebehandling og individuel behandling knyttet til forskellige aktiviteter og terapeutiske metoder, herunder psykoedukation. Opbygning af relationer mellem patienten og behandleren understøttes ved anvendelse af et kontaktpersonsystem.

Ud over at være et alternativ til akut indlæggelse er daghospitalsbehandling af affektive sindslidelser velegnet ved behov for observation af symptomatologi i forskellige praktiske og sociale situationer for at afklare diagnosen og ved behov for funktionsmæssig afklaring som forberedelse til tilbagevenden til arbejdsmarkedet el.lign.

Daghospitalsbehandling er særdeles videnskabeligt velundersøgt. Et Cochrane-review, som omfattede 9 RCT med i alt 1.568 patienter, der blev akut indlagt med forskellige psykiatriske lidelser, viste, at der ikke var forskel på den samlede indlæggelsestid ved daghospitalsbehandling, men de akut daghospitalsbehandlede patienter var døgnindlagt signifikant kortere tid end kontrolgruppen <sup>296</sup>. Et konservativt estimat tydede på, at daghospitalsbehandling var gennemførligt for mindst 23 % af de døgnindlagte patienter.

Tilsvarende viser enkelte RCT af patienter med affektiv sygdom eller angsttilstande bedre effekt af daghospitalsbehandling end almindelig ambulante kontrol <sup>297</sup>. Andre RCT viser, at daghospitalsbehandling er lige så godt eller bedre end døgnbehandling for mennesker med diverse psykiatriske lidelser, men væsentligt billigere <sup>298-300</sup>.

Arbejdsgruppen anbefaler, at man overvejer oprettelse af daghospitaller fx i forbindelse med en specialiseret affektiv klinik med henblik på ovennævnte formål 1-2, men finder det vigtigt, at dette ikke kombineres med yderligere nedskæringer af døgnsejlepladser.

## 13.8 Specialiserede sengeafdelinger

Kun få procent af alle patienter med depression bliver indlagt på en hospitalsafdeling. Der kan være flere formål med en indlæggelse:

- At forhindre selvmord
- At yde pleje mht. vitale funktioner
- At afbøde konsekvenserne af svære kognitive forstyrrelser
- At observere patientens symptomer over hele døgnet
- At give ECT-behandling
- At behandle patienter, der ud over depression har svære somatiske lidelser.

I Dansk Psykiatrisk Selskabs hvidbog fra 2004 <sup>301</sup> og i Amtsrådsforeningens rapport om *Specialisering og faglig bæredygtighed inden for psykiatrien* fra 2006 <sup>302</sup> anbefales det at specialisere dele af psykiatrien i fagområder ("subspecialer") med henblik på at fremme faglig udvikling inden for diagnostik, behandling og forskning. Imidlertid finder arbejdsgruppen det indlysende, at en sådan specialisering må gennemføres helt, så den også omfatter sengeafdelingerne. Det er der flere argumenter for.

Udviklingen går i retning af kortere og mere intensive indlæggelsesforløb, hvilket øger kravene til præcision og kvalitet i diagnosticering og behandling. Dette taler for at samle patientforløb, der minder om hinanden, gennem øget specialisering. Gennem den øgede erfaringsopsamling, kvalitets sikring og forskning, som dette giver mulighed for, øges kvaliteten af behandlingen i de forskellige typiske indlæggelsesforløb.

Den øgede specialisering giver mulighed for, at:

- Rekrutteringen af læger, sygeplejersker, psykologer, fysio- og ergoterapeuter m.fl forbedres
- Psykiatri bliver et mere attraktivt speciale i forbindelse med lægers valg af uddannelsesstillinger
- Det generelle faglige niveau højnes
- Behandlingen effektiviseres.

En yderligere fordel ved at oprette specialiserede afdelinger er, at indlagte patienter med affektiv lidelse meget hyppigt lider af somatiske sygdomme (se afsnit 5.2). Dette fordrer særlig ekspertise hos såvel læger som plejersonale.

Etablering af specialiserede afdelinger forudsætter tilførsel af ressourcer til undervisning, supervision, fastsættelse af standarder, der er realistiske for den enkelte afdeling, og evaluering heraf. Desuden skal der indtænkes rotationsordninger for personalet for at sikre kompetenceudviklingen. De ovennævnte formål med indlæggelsen varetages således bedst af personale, der gennem praktisk erfaring og målrettet efteruddannelse er specialiseret i at tilgodese netop de krav og behov, som patienter med depression har. Desuden sikres et gnidningsfrit samarbejde med specialiserede affektive klinikker ved, at målgruppen og i nogen grad behandlingsprincipperne er fælles.

Det er vigtigt, at en sådan specialiseret afdeling også råder over intensive eller skærmede senge, således at flytning af fx selvmordstruede patienter undgås. Der bør være tilknyttet andre terapeutgrupper, bl.a. fysioterapeuter til at varetage patienternes fysiske aktivitet, som bør være en integreret del af behandlingsprogrammet (se afsnit 12.3 om betydningen af motion), og ergoterapeuter med henblik på vurdering og træning af ADL-funktioner.

I tilknytning til den specialiserede afdeling kan der etableres et daghospital (se ovenstående).

Det optimale forhold mellem almenpsykiatriske senge til behandling af mennesker med depression under indlæggelse og specialiserede senge, som skitseret ovenfor, bør udredes nøjere og vil formentligt være forskelligt fra region til region, afhængigt af demografi og andre forhold. Arbejdsgruppen anbefaler, at hver region råder over mindst én specialiseret sengeafdeling i forbindelse med en affektiv klinik, som nævnt ovenfor.

### 13.9 Diagnostik og behandling af ældre patienter

Hovedparten af ældre med depression behandles af den praktiserende læge. Ved diagnostisk usikkerhed og især ved manglende effekt af den antidepressive behandling bør den praktiserende læge kunne henvise til et gerontopsykiatrisk team, der besøger patienten i eget hjem eller på plejehjemmet. Disse team bør bestå af speciallæger, distriktssygeplejersker og psykologer med særlig ekspertise inden for gerontopsykiatri. De fleste vil kunne behandles ambulant, men for en mindre del vil der være behov for indlæggelse på gerontopsykiatriske afdelinger.

De primære samarbejdspartnere er den alment praktiserende læge og det kommunale plejersonale i hjemmeplejen. Ud over de rent behandlingsmæssige opgaver er rådgivning af dette personale et væsentligt arbejdsområde for det gerontopsykiatriske team.

## 14 Sundhedsøkonomi

### 14.1 Formål

Formålet med dette kapitel er at vurdere den økonomiske evidens for forskellige behandlingsalternativer i behandlingen af unipolar depression hos voksne, herunder at vurdere den økonomiske evidens for forskellige måder at organisere behandlingen på. Vurderingen sker alene på baggrund af et litteraturstudie og hovedsageligt på baggrund af litteratur fra efter 2000. Der er primært taget udgangspunkt i SBU- og NICE-rapporterne samt review-artikler, hvorefter der er foretaget en supplerende referencesøgning på depression og omkostninger, herunder *cost-effectiveness*. Der er dernæst, på baggrund af studierne kvalitet og relevans for referenceprogrammet, foretaget en yderligere afgrænsning. Det betyder, at ECT-behandling ikke er medtaget. Der findes kun få økonomiske studier, der inddrager ECT-behandling, og disse må anses for mindre relevante. Dette skyldes, at behandlingen ofte benyttes i livstruende tilfælde, hvor der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Studier af depression blandt minoritetsgrupper, som fx kvinder med fødselsdepression, kvinder med lav indkomst, ældre patienter m.v. er heller ikke medtaget.

Der findes kun meget få økonomiske studier af depressionsbehandlingen i Danmark, og stort set al anvendt litteratur er derfor fra udlandet. Pga. forskelle i omkostningsstrukturer mellem landene kan det diskuteres, om det er muligt at overføre de dokumenterede erfaringer til danske forhold. Af samme årsag er der i dette kapitel ikke fokuseret særligt på, hvor meget de forskellige interventioner koster i kroner og ører (i nettoomkostninger), men derimod på, om en intervention er mere omkostningseffektiv. Det kan dreje sig om, at en intervention koster mindre, og at der opnås en bedre effekt, eller at der opnås en bedre effekt til de samme eller højere omkostninger. Tilsvarende kan en intervention give en dårligere effekt til samme eller højere omkostninger. Alt i alt drejer det sig om at vurdere, om der er et rimeligt forhold mellem mereeffekter (eller mindre effekt) og meromkostninger (eller lavere omkostninger) ved den nye intervention.

For at kunne sige noget mere sikkert om de sandsynlige konsekvenser ved at indføre forskellige interventioner til behandling af svær depression er der dog et generelt behov for randomiserede studier og evalueringer af de forskellige behandlinger og tiltag i depressionsbehandlingen under danske forhold.

### 14.2 Den sundhedsøkonomiske evaluering

En sundhedsøkonomisk evaluering sammenholder effekt og omkostninger for forskellige behandlingsalternativer eller for forskellige måder at organisere en behandling på. I princippet skal alle omkostninger opgøres, uanset hvem de påhviler (regionen, sundhedsvæsenet, kommunen, patienten etc.), men i praksis sker dette ofte ikke, da det er praktisk vanskeligt at indsamle sådanne informationer. At sammenholde omkostninger med effekter er essensen i en økonomisk evaluering. Den mest anvendte økonomiske evaluering er *cost-effectiveness*-analysen, hvor effekten opgøres i naturlige enheder, fx vundne leveår eller undgået tilbagefald<sup>303, 304</sup>. I en *cost-effectiveness*-analyse vurderes omkostninger i forhold til opnåede effekter – ofte i en såkaldt omkostningseffektratio (omkostninger divideret med opnåede effekter). Hvis et alternativ både giver en bedre effekt og er billigere, anses det for omkostningseffektivt. Det omvendte gælder, hvis et alternativ både giver en dårligere effekt og er dyrere. Hvis der derimod – hvilket typisk er tilfældet – er tale om, at der ved et alternativ opnås en bedre effekt, der dog samtidig er dyrere, er der behov for udregning af en omkostningseffektratio for at kunne vurdere, hvad der er mest omkostningseffektivt. Det beregnes, hvad det koster at opnå en ekstra effekt, fx i form af et vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life year*, QALY), ved det ”nye” behandlingsalternativ i forhold til det ”gamle” behandlingsalternativ. Dette kaldes i økonomien for den inkrementelle omkostningseffektratio. Det kan også være op til beslutningstagerne at vurdere,

om den bedre behandling er den ekstra omkostning værd. Tilsvarende gælder, hvis der er tale om, at et behandlingsalternativ giver en dårligere effekt og er billigere. Eksempelvis har man i England i NICE vedtaget, at en intervention bør implementeres eller finansieres, hvis der kan opnås en effekt i form af et vundet kvalitetsjusteret leveår til ca. 300.000 kroner (30.000 pund). Der findes imidlertid ikke en tilsvarende beslutningsregel i Danmark.

I en *cost-effectiveness*-analyse (eller økonomisk evaluering) skelnes der overordnet mellem direkte og indirekte omkostninger. De direkte omkostninger omfatter to former for omkostninger: 1) omkostninger til selve interventionen (fx medicin eller anden behandling) og 2) afledte omkostninger (konsekvenser af behandlingen), typisk i form af øvrigt forbrug af sundhedsydelser ved færre/flere indlæggelser eller færre/flere konsultationer hos praktiserende læge (se også tabel 8). De indirekte omkostninger omfatter samfundets produktionstab som følge af fx nedsat arbejdsevne, sygemeldinger, førtidspension eller død pga. depression <sup>303, 304</sup>.

### 14.3 Omkostninger ved depression

Den høje prævalens af depression, sygdommens kroniske karakter og høje risiko for tilbagefald samt den høje andel af ikke-diagnosticerede tilfælde betyder, at depressive lidelser er et omkostningstungt sygdomsområde.

WHO og andre har opgjort den globale belastning, som psykisk sygdom udgør, og fundet, at psykisk sygdom i Europa er den sygdomsgruppe, som har den højeste andel af *disability-adjusted life years* (DALYs) <sup>305</sup>. Olesen & Leonardi (2003) <sup>306</sup> har på baggrund af WHO's data estimeret hjernesygdomme, herunder depression, til at udgøre 35 % af den totale sygdomsbelastning i Europa.

Tabel 8 viser en oversigt over relevante omkostninger i forbindelse med depressive lidelser. Oversigten skal ikke betragtes som fyldestgørende, men giver eksempler på de mange forskellige omkostninger inden for psykiatrien og det somatiske sundhedsvæsen, inden for den sociale sektor og for patienterne selv og deres pårørende. Som det fremgår af kolonne 2 i tabel 8, udgøres samfundets produktionstab ved depression (de såkaldte *indirekte* omkostninger) af sygedage, førtidspension, dødsfald m.m. Imidlertid skal disse omkostninger ikke forveksles med de omkostninger, som er forbundet med udbetaling af sygedagpenge, førtidspensioner og lignende. Disse omkostninger medtages ikke i økonomiske evalueringer, men alene i såkaldte kasseanalyser, hvor det undersøges, hvem der betaler hvad.

Flere af de omkostninger, der fremgår af tabel 8, kan umiddelbart kvantificeres og omkostningsfastsættes. Det drejer sig typisk om forbruget af sundhedsydelser. Andre mere afledte (direkte) omkostninger som øget misbrug blandt depressive patienter eller den øgede forekomst af skilsmisser og deraf afledte problemer er vanskeligere at kvantificere og dermed omkostningsfastsætte. I praksis opgøres derfor ofte kun en brøkdel af de omkostninger, som fremgår af tabel 8.

**Tabel 8. Oversigt over forskellige former for omkostninger i relation til depressive lidelser**

Direkte omkostninger	Indirekte omkostninger
<b>Sundhedssektoren:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konsultationer i almen praksis</li><li>• Konsultationer ved privatpraktiserende psykolog eller psykiater</li><li>• Distrikpsykiatrisk center</li><li>• Ambulante besøg i sygehussektoren</li><li>• Psykiatriske indlæggelser</li><li>• Somatiske indlæggelser</li><li>• Overforbrug af somatisk medicin</li><li>• Overforbrug af somatiske undersøgelser</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sygedage</li><li>• Patienter med depressive lidelser forlader arbejdsmarkedet relativt tidligere, yngre patienter førtidspensioneres</li><li>• Øget forekomst af selvmord</li><li>• Øget forekomst af fleksjob</li><li>• Afbrudte uddannelsesforløb betyder, at patienten fx bliver ufaglært i stedet for faglært etc.</li></ul>
<b>Uden for sundhedssektoren:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patientens forbrug af tid i behandling</li><li>• Transportomkostninger</li><li>• Alternativ behandling</li></ul>	
<b>Afledte omkostninger:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Afbrudte uddannelsesforløb</li><li>• Misbrugsproblemer</li><li>• Depressive patienter ryger mere</li><li>• Ældre patienter får sværere ved at klare sig selv og kommer på plejehjem eller har øget behov for hjemmepleje/hjemmehjælp</li><li>• Øget forekomst af skilsmisser</li><li>• Øget forekomst af svangerskabs- og fødselskomplikationer</li><li>• Børn af depressive mødre udvikler sig motorisk og intellektuelt langsommere</li></ul>	

## 14.4 Cost-of-illness-analyse af unipolar depression

En *cost-of-illness*-analyse omfatter en opgørelse af:

- 1) de direkte omkostninger for samfundet, der er forbundet med depression i form af forbruget af ydelser i sundheds- og socialsektor m.v.
- 2) de indirekte omkostninger (også kaldet samfundets produktionstab), som er forbundet med, at en person er sygemeldt og ikke til rådighed på arbejdsmarkedet.

I *cost-of-illness*-analyser tages der således ikke højde for, om der findes effektfulde interventioner, der enten vil kunne spare samfundet penge eller give patienterne en bedre behandling i form af fx færre tilbagefald eller en bedre livskvalitet. I dette sundhedsøkonomiske kapitel belyses det netop, hvilke interventioner der er økonomisk evidens for.

Flere studier har dokumenteret, at det samfundsmæssige produktionsstab, der opstår ved, at personer enten dør tidligt eller er helt eller delvis fraværende fra arbejde pga. sygdom, udgør ca. 80 % af de samlede omkostninger<sup>307</sup>. Andlin-Sobocki et al. (2005)<sup>308</sup> har således estimeret omkostningerne ved affektive lidelser til ca. 10 mia. kroner om året, hvoraf det samfundsmæssige produktionsstab udgør ca. 80 %.

I Sverige blev de samfundsmæssige omkostninger ved depression i 1997 beregnet til 42 mia. svenske kroner<sup>309</sup>. Herudaf udgjorde de direkte omkostninger til indlæggelse, ambulant behandling, medicin og øvrige sundhedsudgifter ca. 20 %, mens de resterende 80 % var indirekte omkostninger som følge af for tidlig død eller fravær fra arbejde pga. sygdom. Andre undersøgelser fra USA har fundet, at den samfundsmæssige omkostning ved patienter med bipolar affektiv lidelse i 1991 var i nærheden af 45 mia. dollars<sup>4</sup>.

## 14.5 Cost-effectiveness-analyser af forskellige former for depressionsbehandling

### 14.5.1 Farmakologisk behandling

Der er en lang række forskellige farmakologiske behandlingsmuligheder for depressive lidelser, som reducerer de direkte omkostninger, forbedrer patienternes livskvalitet, reducerer antallet af sygemeldinger og øger arbejdsproduktiviteten (se kapitel 8). Imidlertid forekommer der ofte problemer som non-adhærens og non-respons<sup>310, 311</sup> (se også kapitel 7), som betyder, at der opnås mindre effekt til højere omkostninger, jo flere gange en patient ikke responderer og må skifte behandling<sup>311</sup>.

Der er evidens for, at SSRI i sammenligning med TCA er mere omkostningseffektiv. Adskillige studier har vist, at selve behandlingen med SSRI er dyrere, men at dette mere end opvejes af lavere omkostninger i forbruget af øvrige sundhedsydelse, færre non-respons-tilfælde og færre *drop-outs*<sup>3, 312</sup>. Behandling med venlafaxin og mirtazepin ser ud til at være mere omkostningseffektive alternativer til både SSRI og TCA. Der er dog her alene tale om resultater baseret på modelberegninger og ikke på data indsamlet i prospektive studier<sup>3, 312</sup>. Et dansk modelstudie af Sørensen et al. (2007)<sup>313</sup> har for patienter med svære depressioner sammenlignet behandling med escitalopram med henholdsvis citalopram og venlafaxin. Resultatet var, at behandling med escitalopram i forhold til citalopram både har en bedre effekt og koster mindre. Tilsvarende viste studiet, at escitalopram i forhold til venlafaxin har nogenlunde den samme effekt, men at det koster lidt mindre.

### 14.5.2 Psykologisk og kombineret behandling

Der er begrænset evidens for, at psykologisk behandling alene sammenlignet med farmakologisk behandling er mere omkostningseffektiv. Den identificerede økonomiske litteratur, som sammenligner farmakologisk og psykologisk behandling, må anses for mangelfuld, idet der er tale om en upræcis beskrivelse af patientgruppen, for få patienter, inddragelse af kun begrænsede dele af omkostningerne etc. Der er derimod nogen evidens for, at en kombineret psykologisk og farmakologisk behandling sammenlignet med sædvanlig (farmakologisk) behandling er mere omkostningseffektiv. Dette gælder især for patienter med svære eller tilbagevendende depressioner ofte behandlet i hospitalssektoren<sup>3, 4</sup>, selvom der ikke er tale om entydig økonomisk dokumentation. En generel svaghed er, at studierne ofte er designet til at kunne finde en signifikant forskel i kliniske effekter og ikke i omkostninger<sup>314</sup>.

*Interpersonel terapi.* Studier af *cost-effectiveness* af interpersonel psykoterapi peger på, at effekten af dette afhænger af, hvor behandlingen foregår (i primærsektoren eller i hospitalssektoren) og af depressionens sværhedsgrad. Et britisk studie (N= 110) i hospitalssektoren af patienter, som forud for studiet havde modtaget 6 måneders rutinemæssig specialistbehandling, viste, at korte individuelle sessioner genererede en bedre behandlingseffekt uden meromkostninger<sup>315</sup>. Et amerikansk studie af korte individuelle sessioner til patienter med svære depressioner i primærsektoren fandt, at det gav en bedre effekt, men til signifikant højere omkostninger i forhold til farmakologisk behandling, hvilket svarede til 11.000-19.000 dollars pr. QALY (1998-priser)<sup>316</sup>. Scott et al. (2003)<sup>317</sup> har på baggrund af et britisk randomiseret prospektivt studie (n = 158) med 17 måneders opfølgning efter 20 ugers behandling fundet, at kombineret adfærdsterapi og medicinsk behandling for patienter med tilbagevendende depression gav en bedre behandlingseffekt, men kostede mere (knap 100 kroner mere pr. symptomfri dag). Dette svarede til 4.300-5.000 pund pr. undgået tilbagefald (2003). Kamlet et al. (1995)<sup>318</sup> har i et modelstudie for patienter med tilbagevendende depressioner sammenlignet farmakologisk behandling med interpersonel psykoterapi, kombineret interpersonel terapi og farmakologisk behandling med interpersonel terapi alene og med placebo. Resultatet var, at der både ved den farmakologiske behandling og ved interpersonel terapi i forhold til placebo opnås en bedre effekt (QALY), men at der ikke opnås nogen besparelser. Forfatterne vurderer dog, at det er sandsynligt, at den forbedrede effekt kan opnås til under 5.000 dollars pr. QALY (1995). Et tilsvarende

resultat blev fundet for kombineret farmakologisk behandling og interpersonel terapi sammenlignet med interpersonel terapi alene.

*Kognitiv (adfærds)terapi.* Fjeldsted (2002)<sup>319</sup> har ud fra et dansk modelstudie baseret på udenlandsk klinisk litteratur konkluderet, at behandling af depression i almen praksis med kognitiv psykoterapi som førstevalgsbehandling er mere omkostningseffektiv end medicinsk behandling. Fjeldsted antager imidlertid, at al behandling af den depressive lidelse sker uden for hospitalssektoren, og at der derved heller ikke sker nogen indlæggelse for den depressive lidelse, hvilket betyder, at studiet kun har relevans for de depressive patienter, som ikke indlægges.

Et canadisk review af Myhr & Payne (2006)<sup>320</sup> fandt på baggrund af 22 økonomiske studier, der involverede kognitiv adfærdsterapi for patienter med depression, angst, psykose eller somatoforme sygdomme, evidens for, at kognitiv adfærdsterapi enten alene eller i kombination med medicinsk behandling giver en bedre effekt og omkostningsbesparelser (dvs. er omkostningseffektiv) i forhold til medicinsk behandling. Et andet britisk prospektivt studie af patienter med svære depressioner med et års opfølgning<sup>321</sup> (n = 197) fandt, at en kombineret psykologisk og farmakologisk behandling gav en lidt bedre effekt, og der var ingen signifikant forskel i omkostninger, herunder hverken i direkte omkostninger, produktionstab eller totale omkostninger. Patienterne modtog kognitiv adfærdsterapi som supplement til den antidepressive behandling og klinisk management (kontaktperson) eller antidepressiv behandling og klinisk management alene.

*Parfokuseret terapi.* Et randomiseret studie af Leff et al. (2000)<sup>322</sup> har vist, at parterapi i forhold til farmakologisk behandling ved 2 års opfølgning er omkostningseffektiv, idet de ekstra omkostninger til parterapi opvejes af et mindre forbrug af andre sundhedsydelser, samtidig med at der opnås en bedre effekt. Der var dog tale om et relativt lille antal patienter og et stort antal *drop-outs*, hvorfor resultaterne skal tolkes med forsigtighed.

*Counselling.* En række kliniske randomiserede studier har sammenlignet *counselling* ved den praktiserende læge som et supplement til den medicinske behandling med den medicinske behandling alene. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i hverken omkostninger eller effekter<sup>323, 324</sup>. En metaanalyse af Bower et al. (2003)<sup>325</sup> har imidlertid vist, at *counselling* som supplement til den medicinske behandling giver en signifikant bedre effekt, men samtidig koster det signifikant mere, svarende til omkring 200 pund (2003) for en forbedring på 1 point på Becks Depressionsskala. Miller et al.<sup>326</sup> fandt i et naturalistisk, lignende studie med sammenligning af *counselling* og farmakologisk behandling ingen signifikant forskel i hverken effekt eller omkostninger. Patienter, som afviste at deltage i det randomiserede studie, men som gerne ville deltage, kunne selv vælge, om de ønskede *counselling* eller farmakologisk behandling. Forfatterne har beregnet, at hvis der ikke er vilje til at betale for en forbedret effekt, så er der ca. 45 % chance for, at den farmakologiske behandling er mere omkostningseffektiv end *counselling*. Hvis der derimod er vilje til at betale fx 500 pund for en ekstra patient med forbedret effekt, er den beregnede sandsynlighed for, at den farmakologiske behandling er mere omkostningseffektiv, 75 %.

*Computerbaseret kognitiv adfærdsterapi (CCBT).* Endelig er der en række studier, som har undersøgt, om computerbaseret behandling er mere omkostningseffektiv. McCrone et al. (2004)<sup>327</sup> fandt, at denne behandling sammenlignet med sædvanlig behandling var mere omkostningseffektiv. Kaltenthaler et al. (2002)<sup>328</sup> har sammenlignet forskellige former for CCBT og fandt i modelberegninger, at der var forskelle i omkostningseffektiviteten mellem de forskellige former for CCBT.



## 14.6 Organisering af behandlingen

Spørgsmålet om, hvordan behandlingen af patienter med depressive lidelser skal organiseres, er et område med begrænset økonomisk dokumentation. P.t. foreligger der ingen *dansk* dokumentation for, hvilken organiseringsmåde som er mest omkostningseffektiv. De forskellige samarbejdsmodeller, herunder *shared care* og *stepped care*, er beskrevet i kapitel 13.

For patienter med moderat depression har man i Århus og Odense gjort erfaringer med samarbejdsmodeller mellem praktiserende læger og praktiserende psykologer (se kapitel 13). Christensen & Fjeldsted (2007)<sup>329</sup> har evalueret de to ordninger, men har ikke sammenlignet med sædvanlig behandling (kontrolgruppe). Derudover er det kun de direkte omkostninger ved de to interventioner og omkostninger til medicin, som er opgjort. Der er fundet en økonomisk forskel pr. succesfuldt behandlet patient mellem de to ordninger, idet ordningen, hvor der henvises til psykologbehandling på et distriktspsykiatrisk center (Århus), er dyrest pr. succesfuldt behandlet patient. Dette skyldes primært, at omkostningerne for ordningen med henvisning til privatpraktiserende psykolog (Odense) alene omfatter den direkte løn til psykologer (og medicinforbrug), men ikke omfatter personaleomkostninger i forbindelse med ferie, sygdom etc., således som det er tilfældet i ordningen, hvor der henvises til psykologbehandling på distriktspsykiatrisk center (Århus). Evalueringen sammenligner imidlertid ikke med sædvanlig eller anden behandling og medtager kun omkostninger til selve interventionen og medicinforbrug (og ikke eventuelt mer- eller mindreforbrug af indlæggelser). Der er derfor ikke basis for at kunne vurdere, hvilken behandling som er mest omkostningseffektiv.

I en dansk MTV-rapport<sup>5</sup> peges der på, at en kombineret farmakologisk og psykologisk behandling (psykoterapi og psykoedukation) bedrer prognosen og er bedre til at fastholde patienterne med svære depressive lidelser i behandling, hvilket igen må forventes at betyde færre indlæggelser og sengedage. Modelberegninger med sammenligning af nettoomkostninger ved sædvanlig behandling og behandling i affektive klinikker viste, at behandling i en affektiv klinik forventes at være omkostningsneutral i forhold til sædvanlig behandling, hvis der kommer en afledt effekt i form af en reduktion i antallet af indlæggelser og antallet af sengedage på minimum 10 % for unipolare og 15 % for bipolare patienter.

I en review-artikel af Barrett et al. (2005)<sup>312</sup> peges der på, at forskellige *shared care*-modeller (*collaborative care*-modeller) giver en bedre behandlingseffekt sammenlignet med sædvanlig behandling i almen praksis, men den økonomiske betydning er stadig ikke entydig. Et amerikansk randomiseret studie med 9 måneders opfølgning af Liu et al. (2003)<sup>330</sup> (n = 354) har sammenlignet *collaborative care* med sædvanlig behandling for patienter med svær depression. Resultatet var en signifikant bedre effekt (antal depressionsfrie dage) til signifikant højere omkostninger ved *collaborative care*. En ekstra depressionsfri dag kostede omkring 24 dollars (2003) ved *collaborative care* sammenlignet med sædvanlig behandling. *Collaborative care* bestod her i en samarbejdsmodel, hvor et flerfagligt team hjalp og rådgav den praktiserende læge i at give evidensbaseret behandling. Interventionen omfattede også telefonisk kontakt til patienten i et forsøg på at øge adhærensens. For patienter med tilbagevendende depression har et andet amerikansk randomiseret studie (n = 228) i almen praksis vist, at der var en signifikant bedre effekt (16 flere depressionsfrie dage på 6 måneder) og ingen signifikant forskel i omkostninger<sup>331</sup>. Her omfattede *collaborative care* både systematisk patientedukation, et initialt besøg, hvor psykiateren også var til stede, og et samarbejde mellem den praktiserende læge og en psykiater. Et lignende randomiseret studie med en 2 års opfølgingsperiode (n = 187) med sammenligning af en *collaborative care*-intervention med sædvanlig behandling har dokumenteret, at *collaborative care*-interventionen var mere omkostningseffektiv for omkring to tredjedele af patienterne i almen praksis med vedvarende depressive symptomer (8 uger efter start af behandling ved praktiserende læge)<sup>332</sup>. Der var tale om en bedring i de depressive symptomer og ingen forskel i omkostninger mellem sædvanlig behandling og *collaborative care*.

Et randomiseret studie med 1 års opfølgning fra USA (n = 211), der sammenligner forstærket *case-management* i form af specialtrænede sygeplejersker i primærsektoren med sædvanlig behandling, fandt, at der var en signifikant bedre effekt (livskvalitet), men samtidig også signifikant højere omkostninger<sup>333</sup>. Det betød, at et ekstra kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved ordningen med specialtrænede sygeplejersker kostede mellem 11.000 og 20.000 dollars (2003) afhængigt af, hvad der blev medregnet i omkostningerne, og af øvrige metodemæssige antagelser. I et britisk studie blev patienter (N = 231) med lette depressioner randomiseret til enten kommunal psykiatrisk sygeplejerske eller sædvanlig behandling i almen praksis<sup>334</sup>. Opfølgningsperioden var 24 uger. Der var ingen signifikant forskel i effekt, men der kunne dog observeres en tendens til bedre effekt i interventionsgruppen. Da interventionen samtidig var billigere (pga. mindre sygefravær), blev interventionen vurderet til at være mere omkostningseffektiv.

Et britisk studie, som sammenligner behandling af patienter i hospitalsbaseret regi med behandling i primærsektoren (*community based*) har vist, at der ikke var nogen forskel i effekt, men at patienter behandlet i primærsektoren kostede mindre pga. færre indlæggelser<sup>335</sup>.

## 14.7 Screening

Spørgsmålet om, hvorvidt der skal gennemføres en systematisk screening blandt mere udsatte grupper, er baseret på en antagelse om, at en intervention tidligt i forløbet vil forbedre behandlingseffekten og prognosen og derved resultere i mindre behov for langtidsbehandling og derved også et mindre ressourceforbrug og lavere omkostninger. Et amerikansk modelstudie, hvor screening i almen praksis sammenlignes med ingen screening, har fundet, at screening i almen praksis giver en forbedret behandlingseffekt, men til signifikant højere omkostninger<sup>336</sup>. Et ekstra kvalitetsjusteret leveår (QALY) kostede således omkring 192.000 dollars ved en årlig screening (sammenlignet med ingen screening) og omkring 51.000 dollars (2001), hvis der blev screenet hvert 5. år, og endelig 32.000 dollars (2001), hvis der blev screenet en enkelt gang. I øvrigt henvises til kapitel 4.

## 14.8 Sammenfatning

Patienter med depressive lidelser er dyre for samfundet, ikke alene pga. behandlingsomkostninger, men især pga. et relativt stort antal sygemeldinger, tidligere afgang fra arbejdsmarkedet, øget forekomst af selvmord og et relativt større antal fleksjob. Det er i flere studier fremført, at disse omkostninger udgør omkring 80 % af de totale omkostninger. Derudover ses en lang række andre omkostninger, som ofte kan være vanskelige eller umulige at opgøre. Det drejer sig bl.a. om øget forekomst af misbrugsproblemer, afbrudte uddannelsesforløb, skilsmisse etc. Ved sammenligning af forskellige interventioner kan det være endnu vanskeligere at undersøge, om der er forskelle i afledte virkninger på disse variable. I økonomiske evalueringer af forskellige behandlinger er det således ofte kun de direkte omkostninger til behandling, de afledte omkostninger i form af større eller mindre forbrug af øvrige ydelser i sundhedssektoren samt eventuelle sygemeldinger (samfundets produktionstab), som medtages.

Inden for den farmakologiske behandling er der evidens for, at SSRI i sammenligning med TCA er mere omkostningseffektiv. Adskillige studier har vist, at selve behandlingen med SSRI er dyrere end behandling med TCA, men at dette mere end opvejes af lavere omkostninger i forbruget af øvrige sundhedsydelser og færre tilfælde af non-respons og færre *drop-outs*.

Der er meget begrænset økonomisk dokumentation for, at den psykologiske behandling alene er omkostningseffektiv sammenlignet med farmakologisk behandling. Der er nogen økonomisk evidens for, at kombineret psykologisk og farmakologisk behandling er omkostningseffektiv sammenlignet med farmakologisk behandling alene. Dette gælder specielt for patienter med svære og tilbagevendende depressioner, som ofte behandles i den sekundære sektor.

Inden for organisering af behandlingen findes der på nuværende tidspunkt (2007) ingen entydig evidens for, hvordan behandlingen skal organiseres for at være omkostningseffektiv. Noget tyder imidlertid på, at forskellige samarbejdsmodeller giver en klinisk bedre effekt, mens omkostningerne varierer lidt til begge sider.

## 15 Forskning

Under udarbejdelsen af dette referenceprogram er det blevet klart, dels hvor meget psykiatrisk forskning der allerede er udført inden for unipolar depression, dels hvor meget der mangler. Nedenstående er ikke et forsøg på en komplet beskrivelse af fremtidige forskningsområder, som man burde satse på, men derimod arbejdsgruppens angivelse af områder, hvor viden ville have været nyttig for udarbejdelsen af dette referenceprogram. Disse områder kan tages op i næste version af referenceprogrammet.

### 15.1 Translational forskning

Traditionelt har man skelnet mellem grundforskning og klinisk forskning. Kravene til fremtidig forskning vil være at skabe et bindeled mellem disse elementer gennem såkaldt translational forskning, dvs. omsætning af resultater fra grundforskningen til klinisk anvendelse. Det overordnede mål med forskningen må være at sikre en bedre diagnostik, en individualiseret behandling og en effektiv sygdomsforebyggelse for fremtidens patienter.

Der er gennem de seneste årtier sket betydelige fremskridt inden for forskningen i unipolar depression, ikke mindst pga. udviklingen af de billeddannende teknikker samt molekylærbiologiske og genetiske metoder. Dette medfører et væld af muligheder, fx:

- Tilpasning af medikamentel behandling til det enkelte individ på baggrund af personens arvmasse og evne til at omsætte og respondere på medicinen
- Udvikling og forbedring af den medikamentelle behandling af depression gennem molekylærbiologisk forskning i farmakologiske virkningsmekanismer
- Mere målrettet behandling og forebyggelse gennem bedre sygdomsforståelse vha. de avancerede billeddannende metoder.

### 15.2 Diagnostik

Diagnostisk validitet er af grundlæggende betydning for opsporing og dermed behandling af depression. Anvendelsen af valide spørgeskemaer kan sikre en præcis diagnostisk afgrænsning af depressionssygdommen og muliggør bestemmelse af sygdommens prævalens og incidens samt sværhedsgrad i Danmark. Der er også et stort behov for udvikling af nye spørgeskemaer til belysning af andre aspekter af depression såsom livskvalitet, adhærens til behandling, bivirkninger, comorbiditet og vurdering af prædiktorer for tilbagefald eller nye depressionsepisoder.

Multidisciplinær forskning med brug af bl.a. billeddannende teknikker, molekylærbiologiske målemetoder og neuropsykologisk viden har betydet, at vi i dag ved meget mere om depressionssygdommens patofysiologi og mulige årsagssammenhænge end tidligere. Men der er i fremtiden brug for en mere differentieret depressionsdiagnostik, hvor symptomerne i højere grad kan tilskrives forskellige patofysiologiske mekanismer. Et eksempel er konceptet vaskulær depression (se afsnit 3.4), som illustrerer, at en mere differentieret diagnostik vil have stor betydning for såvel behandling og prognose som forebyggelse af depression.

### 15.3 Organisation

Sundhedsstyrelsen anbefaler som nævnt, at der oprettes specialiserede klinikker for mennesker med affektiv sygdom med henblik på behandling af komplicerede tilfælde, og det forekommer naturligt, at sådanne klinikker samtidig er drivkraften bag regional og national forskning. Dette vil også bidrage

til at gøre klinikkerne til attraktive og spændende arbejdspladser, hvilket vil øge rekrutteringen til psykiatrien. De lovende udenlandske erfaringer med *shared care* mellem egen læge og psykiatriske specialenheder for depression skal afprøves i det danske sundhedsvæsen for at undersøge, om sådanne programmer kan bedre den akutte og forebyggende effekt af behandlingen og øge tilfredsheden blandt patienter i almen praksis.

## 15.4 Behandlingsformer

Der er stadig meget, vi ikke ved om depressionssygdommens forekomst i det danske samfund og om behandlingsmønstret i primærsektoren, i speciallæge- og psykologpraksis samt i sygehuspsykiatrien. Der savnes på alle disse niveauer forløbsstudier af depression, der kan belyse effekten af medikamentel, psykologisk og fysisk behandling af depression (*effectiveness*). Hvor klinisk kontrollerede undersøgelser selekterer patienter til inklusion og undersøger effekten af en behandling under optimale omstændigheder (*efficacy*), er situationen ofte anderledes i daglig klinisk praksis. Der er således et meget stort behov for udvikling af nye psykometriske forskningsmetoder, der kan vurdere *effectiveness* af forskellige behandlinger.

### 15.4.1 Farmakologisk behandling

Inden for den farmakologiske forskning i antidepressiva har udvikling af nye stoffer med principielt anderledes virkningsmekanisme stor betydning. Der er desuden behov for farmakogenetiske studier, som belyser, om behandlingsrespons og bivirkninger ved antidepressiv medicinsk behandling kan forudsiges ud fra genetiske variationer (polymorfier), med henblik på at udvælge den bedst egnede medicin til den enkelte patient, dvs. ”skræddersy” medicin. Samtidig er der behov for studier, som belyser årsager til nedsat adhærens (*compliance*) til den medicinske langtidsbehandling i klinisk praksis, herunder i almen praksis. Det er vigtigt, at sådanne studier foregår i akademiske miljøer, fri af kommercielle interesser.

Depression er et af alderdommens store sygdomsproblemer. Det er meget få klinisk kontrollerede undersøgelser af antidepressiva eller ECT-behandling, som inkluderer meget gamle patienter (over 80 år), ligesom patienter med somatisk sygdom ofte bliver ekskluderet. Der er behov for forskning, der især fokuserer på behandling af de personer over 80 år, herunder behandling af patienter med demens eller somatisk sygdom.

### 15.4.2 Psykologisk og kombineret behandling

Der mangler forskning i, hvilke aspekter af psykologisk behandling der er særligt virksomme i forhold til de forskellige faser i sygdomsforløbet og depressionens sværhedsgrad, ligesom der bør udvikles og testes metoder til kognitiv remediation (dvs. målrettet træning af de kognitive funktioner) for patienter med unipolar depression og vedvarende kognitive vanskeligheder.

Der mangler kontrollerede undersøgelser af effekten af de forskellige former for manualiseret psykoedukation (fx patientgrupper, pårørende grupper eller flerfamiliegrupper), som kan udføres af forskellige faggrupper, i forhold til fx recidivhyppighed og psykosocial funktion samt undersøgelser af effekten af miljøterapeutisk indsats og daghospitalsbehandling.

Man ved også meget lidt om, hvilke patientvariable (fx tilstedeværelse af misbrug, personlighedsforstyrrelse, forskellige former for traumer eller angstlidelse) der har betydning for effekten af henholdsvis psykoterapi og medicin samt kombinationsbehandling.

### 15.4.3 ECT og andre former for behandling

Klinisk forskning inden for ECT-behandling er et forsømt område i Danmark. Bl.a. fortjener forhold vedrørende elektrodeplacering, strømmængde, EEG-monitorering, kognitive bivirkninger og efterbehandling meget større opmærksomhed. Den kliniske værdi af transkranial magnetisk stimulation, vagusstimulation og lysbehandling er aktuelt under udforskning, bl.a. i Danmark. Kombinationen af lysbehandling og psykologiske behandlingsmetoder er stort set udforsket, ligesom effekten af fx akupunktur og kosttilskud er utilstrækkeligt udforsket. Derimod er der bl.a. i Danmark planlagt forskning i, om det er muligt at vedligeholde det initiale antidepressive respons af søvndeprivation.

Patienter med depression får under indlæggelse ofte tilbud om fysioterapeutisk behandling med henblik på at mindske generel anspændthed og smerteklager, afhjælpe kropslige angstsymptomer og få redskaber til stresshåndtering, typisk med behandlingsmetoderne *Body Awareness Therapy* og psykomotorisk fysioterapi. Der er sparsom evidens for effekten af disse interventioner i forhold til depression, hvorfor det er oplagte områder for fremtidig forskning. Herudover vil det være relevant specifikt at undersøge effekten af massagebehandling.

Der er evidens for antidepressiv effekt af fysisk aktivitet i forhold til let til moderat depression. Det er uvist og derfor vigtigt at afklare, om dette også gælder for svær depression. Der er desuden behov for langtidsstudier, som undersøger den forebyggende effekt af motion på risiko for tilbagefald ved unipolar depression. I klinisk praksis er patienter med depression mest motiverede for at motionere i mere raske faser af sygdommen. Endelig kan ergoterapi nævnes som et vigtigt forskningsområde i forbindelse med depression; her tænkes specielt på forskning i vurdering og træning af ADL-funktioner.

### 15.4.4 Sygepleje

Sygeplejeforskning inden for depressionssygdommene er nærmest ikke-eksisterende. Dog findes der en del tværfaglig forskning i livsstil og depression. Sygeplejeforskning inden for følgende områder kan derfor anbefales: evidens for effekten af sygepleje, der har til formål at opretholde eller genoprette den depressive patients normale søvn-, spise- og aktivitetsmønster. Desuden mangler der undersøgelser af, hvordan sygeplejen under indlæggelse bedst tilrettelægges for at virke synergistisk sammen med andre behandlingsformer og for at undgå mulige skadevirkninger af en langvarig indlæggelse. Det vil også være værdifuldt med forskning i, hvordan sygepleje kan sikre, at patienten gennemfører anbefalet behandling, og at tilbagefald dermed forebygges – fx om den syge og de pårørende kan støttes i hjemmet vha. telefonkontakt eller andet.

# Ordliste

**ACTH** – adrenocorticotropt hormon; produceres i hypofysen og stimulerer binyrebarken til at danne en gruppe af hormoner, som kaldes glukocorticoider, hvortil hører *cortisol* (se dette)

**ADL** – *activities of daily living*; samlebegreb for en række aktiviteter, som henregnes under almindelig daglig livsførelse, fx madlavning, rengøring, indkøb, tøjvask, personlig hygiejne m.m.

**adhærens** – vilje til at følge en given behandling

**affektiv** – som har med følelser og stemningsleje at gøre; en affektiv sindslidelse (fx depression) er karakteriseret ved ændringer i stemningslejet

**ALAT** – alanin-aminotransferase (enzym)

**amnesi** – hukommelsestab

**analgetika** – smertestillende midler

**angina pectoris** – hjertekrampe; anfaldsvis, knugende smerte, typisk bag brystbenet, som følge af kortvarigt svigt af blodforsyningen til hjertemuskulaturen

**apopleksi** – slagtilfælde; blodprop eller blødning i hjernen (eng. *stroke*)

**artefakt** – kunstprodukt; noget, der er opstået på unaturlig vis

**artrit** – artrittis; ledsygdom (gigt), betændelsesagtig affektion af et eller flere led

**ASAT** – aspartat-aminotransferase (enzym)

**atherosclerose** – åreforkalkning

**atrofi** – formindskelse eller svind af et væv (fx hjernevæv) eller organ, der har været fuldt udviklet

**autopsi** – obduktion

**BDNF** – *brain-derived neurotrophic factor*; protein med virkning på nervecellers vækst

**BDI** – *Beck's Depression Inventory*; selvvurderingsskema til vurdering af sværhedsgraden af depression

**behandlingsrefraktær** – som ikke responderer på behandling

**benzodiazepiner** – gruppe af stoffer afledt af benzodiazepin; virker angstdæmpende og beroligende

**bipolar lidelse** – affektiv lidelse med såvel (hypo)mani som depression

**cancer** – kræft

**CCBT** – *computerised cognitive behavioural therapy*; computerbaseret kognitiv adfærdsterapi

**CDT** – *carbohydrate-deficient transferrin*; markør for kronisk alkoholmisbrug

**Cochrane-review** – en systematisk gennemgang af den foreliggende viden om en given intervention foretaget efter Cochrane-samarbejdets principper (fx metaanalyse/oversigtsartikel)

**comorbid sygdom** – ledsagesygdom (comorbiditet er betegnelsen for samtidig optræden af to indbyrdes uafhængige lidelser eller tilstande)

**compliance** – patientens villighed til at tage et lægemiddel som foreskrevet

**coping** – mestring; adfærdsmæssige og/eller mentale reaktioner på belastninger, trusler og tab

**cortex** – bark; den ydre beklædning af en struktur eller et organ (fx hjernebarken)

**cortisol** – stresshormon; glukocorticoid med virkning på glukose- og proteinomsætningen

**CRP** – C-reaktivt protein; uspecifik markør for inflammation (betændelse)

**CT-scanning** – scanning vha. computertomografi (CT); røntgenundersøgelsesteknik til frembringelse af snitbilleder af legemet

**DALY** – *disability-adjusted life year*; sygdomsjusteret leveår

**diabetes mellitus** – sukkersyge

**differentialdiagnostik** – alternativ diagnostik

**DPS** – Dansk Psykiatrisk Selskab

**droge** – lægemiddel, medikament

**drop-out** – frafald

**DSM** – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; amerikansk psykiatrisk diagnoseklassifikationssystem (aktuelt DSM-IV, som er 4. udgave)

**dysthymi** – vedvarende tilstand med lettere depressiv forstemning eller hyppige subdepressive perioder

**ECT** – *electroconvulsive treatment*; elektrokonvulsiv terapi (tidligere betegnet *elektrochok*)

**EKG** – elektrokardiogram; metode til kortlægning af hjertets spændingsforskelle, fx afsløring af hjerterytmeforstyrrelser; foregår ved, at der sættes en række elektroder forskellige steder på patientens krop

**farmakodynamik** – læren om lægemidlers virkemåde i organismen

**farmakokinetik** – læren om optagelse, fordeling, omsætning og udskillelse af lægemidler

**farmakologisk** – vedrørende lægemidler; lægemiddel-

**fibromyalgi** – kronisk syndrom karakteriseret ved diffuse, generaliserede smerter og karakteristisk ømhed af ”det bløde væv”, såkaldte *tender points*

**follow-up** – opfølgning(s-)

**GDS** – *Geriatric Depression Scale*; interviewinstrument til opsporing af depression

**gestaltterapi** – en terapiform, der baserer sig på samtale

**glukocorticoider** – binyrebarkhormoner (fx cortisol)

**glukosemetabolisme** – sukkerstofskifte

**habitualtilstand** – vanlig tilstand

**HAM-D** – Hamiltons Depressionsskala; interviewinstrument til vurdering af sværhedsgraden af depression

**HDL** – *high-density lipoprotein*; højdensitetslipoprotein (”det gode kolesterol”)

**heritabilitet** – arvelighed

**heterogen** – forskelligartet

**hypertension** – forhøjet blodtryk

**hypomani** – lettere grad af opstemthed, tankeflugt og livlig foretagsomhed

**hypotension** – lavt blodtryk

**hypnotika** – sovemidler

**ICD-10** – *International Classification of Diseases*; WHO’s internationale sygdomsklassifikation (aktuelt ICD-10, som er 10. udgave)

**in utero** – i livmoderen

**item** – punkt

**irreversibel** – som ikke kan vende tilbage eller genskabes

**kardiovaskulær** – vedrørende hjerte-karsystemet

**kognition** – samlebetegnelse for en række intellektuelle funktioner, såsom koncentration, indlæring og hukommelse

**KOL** – kronisk obstruktiv lungesygdom; kronisk irritationstilstand i lungerne, skyldes ofte tobaksrygning (”rygerlunger”)

**komparativ** – sammenlignende

**LD** – lactatdehydrogenase (enzym)

**LDL** – *low-density lipoprotein*; lavdensitetslipoprotein (”det skadelige kolesterol”)

**MADRS** – *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; interviewinstrument til vurdering af sværhedsgraden af depression

**MDI** – *Major Depression Inventory*; Depressionsspørgeskemaet, spørgeskema til diagnostik og



opsporing af depression

**megaanalyse** – en sekundær statistisk analyse af separate studier samlet som én studiepopulation

**metaanalyse** – statistisk metode, hvor resultaterne fra flere uafhængige undersøgelser sammenfattes med det formål at skaffe sig et overblik; de artikler, der anvendes i metaanalysen, udvælges efter gennemskuelige kvalitetskriterier og er ikke blot udtryk for forfatternes præferencer

**morbiditet** – sygelighed

**MR-scanning** – scanning vha. magnetisk resonans (MR); en ikke-invasiv billeddiagnostisk teknik, der kan fremstille snitbilleder af legemet i alle planer vha. radiobølger i et magnetfelt

**MTV-rapport** – Medicinsk Teknologivurdering; rapport fra Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), Sundhedsstyrelsen

**myokardieinfarkt** – blodprop i hjertet

**NNT** – *number needed to treat*; epidemiologisk udtryk for det antal patienter med en akut sygdom, som skal have en given behandling, for at man kan forvente at opnå én ekstra behandlingssucces, fx forebygge ét dødsfald

**NSAID** – *nonsteroidal anti-inflammatory drug*; non-steroide anti-inflammatoriske stoffer; virker klinisk mod betændelsesreaktioner og er smerte- og feberstillende

**OCD** – *obsessive-compulsive disorder*; tilstand med tilbagevendende tvangstanker og/eller tvangshandlinger

**OR** – *odds ratio*; forholdet mellem to odds-tal (odds er sandsynligheden for ét forsøgsudfald divideret med sandsynligheden for det modsatte udfald)

**ortostatisk** – stående; fx ortostatisk hypotension, som betyder abnormt lavt blodtryk ved overgang fra liggende til stående stilling

**patogenese** – (læren om) sygdommes opståen og udvikling

**PET** – positronemissionstomografi; metode til billeddiagnostisk fremstilling af fordelingen af et radioaktivt mærket stof i et organ

**placebokontrolleret** – en typisk anvendt betegnelse for studier, hvor effekten af et aktivt lægemiddel sammenlignes med effekten af et inaktivt stof (placebo)

**placenta** – moderkage

**primær litteratur** – litteratur karakteriseret ved sit indhold af ny originalviden (fx en videnskabelig artikel)

**prodromalsymptom** – forudløbende symptom

**prospektiv** – fremadskuende; som vedrører fremtiden

**prædikator** – noget, som kan forudsige

**punktprævalens** - det eksisterende antal syge i forhold til populationen på et givet tidspunkt

**QALY** – *quality-adjusted life year*; kvalitetsjusteret leveår

**randomiseret** – en typisk anvendt betegnelse for studier, hvor deltagerne er tilfældigt inddelt ved lodtrækning el.lign. for at modtage en given behandling eller kontrolbehandling

**RCT** – *randomized controlled trial*; randomiseret kontrolleret studie

**recidiv** – bruges generelt om tilbagevenden eller nyt anfald af en tidligere sygdom

**remission** – ophør af sygdom eller bedring af symptomer

**reversibel** – som kan vende tilbage eller genskabes

**reumatoid arthritis** – kronisk leddegigt

**SCAN** – *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*; en psykiatrisk undersøgelsesmetode til psykopatologisk og diagnostisk udredning vha. semistruktureret klinisk interview

**screening** – bruges ofte om en undersøgelse, der adskiller raske individer fra individer, som har en (hidtil) udiagnosticeret sygdom

**sekundær litteratur** – i sekundærlitteraturen finder man bearbejdet information, som i store træk indeholder referencer til primærlitteraturen (fx en metaanalyse eller oversigtsartikel)

**seponering** – ophør, fx af medicinering eller anden behandling

**somatisk** – legemlig

**SPECT** – *single photon emission computed tomography*; gammakameratomografi; nuclearmedicinsk teknik til rumlig afbildning af et radioaktivt sporstofs fordeling i organismen

**stupor** – svær psykomotorisk hæmning; tilstand, hvor patienten ligger bevægelsesløst i sengen, ansigtet er udtryksløst uden mimik, og tankegangen er yderst træg, men bevidstheden er bevaret

**tachycardi** – hurtig puls

**TCA** – tricyklisk antidepressivum

**TDM** – *therapeutic drug monitoring*; terapeutisk drogemonitorering, måling af medicinkoncentration i blodet i forbindelse med klinisk terapistyring

**TMS** – transkraniel magnetstimulation; elektromagnetisk behandling, som aktiverer hjernecellerne

**TSH** – thyroideastimulerende hormon (thyrotropin); hormon, som stimulerer skjoldbruskkirtlen til vækst samt dannelse og frisætning af stofskiftehormonerne thyroxin (T4) og trijodthyronin (T3)

**unipolar depression** – depression uden (hypo)mani

**whiplash** – engelsk betegnelse for piskesmæld; en piskesmældslæsion opstår typisk ved bilsammenstød i bilens længderetning, hvor hovedet bliver kastet voldsomt for- og bagover

**WHO** – *World Health Organization*; Verdenssundhedsorganisationen, hvis formål er at sikre og forbedre sundhedstilstanden i verden

**ækvieffektiv** – sammenlignelig mht. effekt, fx ækvieffektiv dosis af to præparater

**ætiologi** – læren om sygdomsårsag(er)

# Stikordsregister

activities of daily living..	Se ADL
ADL	35, 83, 94, 95
akupunktur	16, 76, 77, 94
alkoholmisbrug	13, 32, 95
ambulant behandling	11, 31, 44, 48, 67, 81, 82, 86, 127, 128
amning	53, 54
angst	13, 17, 19, 31, 32, 36, 37, 38, 43, 49, 132
angstlidelse	15, 16, 67, 69, 93
antidepressiv behandling	14, 15, 16, 29, 40, 43, 44, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 66, 67, 71, 73, 74, 77, 78, 93
antidepressiv medicin	14, 15, 32, 44, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 61, 66, 67, 68, 69, 73, 75, 77
apopleksi	24, 26, 27, 33, 36, 95
atrofi	24, 95
Bech-Rafaelsen Melankoli Rating Scale	20
behandlingsadhærens	39, 40, 42
behandlingsalgoritme	44, 46
belastningsreaktion	13, 29
bipolar	23, 31, 32, 59, 87, 95, 127, 128
bivirkninger	14, 15, 16, 40, 42, 43, 44, 46, 48, 49, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 71, 72, 74, 92, 93, 94
blodprøver	13, 33, 34, 36
blodtryk	13, 14, 33, 36, 45, 56, 96, 97
citalopram	45, 48, 49, 51, 52, 53, 54
clomipramin	45, 52, 54
collaborative care	79, 89
comorbiditet	13, 14, 15, 29, 30, 31, 32, 36, 39, 44, 56, 67, 92, 95
compliance	60, 67, 76, 93, 95
computerbaseret kognitiv terapi	64, 70
coping	24, 95
cost-effectiveness	84, 85, 87
cost-of-illness	86
counselling	62, 64, 65, 66, 67, 70, 88
daghospitalsbehandling	82, 93
Dansk Psykiatrisk Selskab	18, 71, 72, 79, 81
demens	13, 14, 17, 18, 20, 25, 33, 35, 55, 56, 93
depression af let grad	14, 15, 44, 50, 66
depression af moderat grad	14, 15, 44, 50, 67, 68
depression af svær grad	14, 16, 44, 50
depressiv enkeltepisode	10, 19
diabetes	24, 28, 36, 55, 95
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	Se DSM-IV
differentialdiagnostik	13, 31, 35, 36
disability-adjusted life year	Se DALY
dosis	14, 15, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 58, 61, 98
DSM-IV	18, 20, 21, 22, 96, 136

dual action . . . . .	14, 43, 48, 50, 59
duloxetine . . . . .	14, 45, 53, 54, 56, 60
dysthymi . . . . .	21, 22, 46
ECT . . . . .	14, 16, 18, 45, 46, 48, 50, 56, 59, 71, 72, 73, 74, 77, 82, 93, 94, 96
elektrokonvulsiv terapi . . . . .	Se ECT
endogen depression . . . . .	23
ergoterapeutisk vurdering . . . . .	35
ergoterapi . . . . .	94
escitalopram . . . . .	45, 51, 53
fødselsdepression . . . . .	22, 29
familiær disposition . . . . .	27, 33
fiskeolie . . . . .	49
fluoxetin . . . . .	45, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 60, 76
fluvoxamin . . . . .	45, 51, 52, 53, 54
flygtninge . . . . .	13, 30
folinsyre . . . . .	48, 49, 50
forebyggelse . . . . .	17, 41, 63, 64, 92
forebyggende behandling . . . . .	16, 18, 43, 57, 58, 59, 69, 74
forekomst . . . . .	17, 24
fysisk træning . . . . .	16, 75, 77
GDS . . . . .	13, 27, 29, 96
Geriatric Depression Scale . . . . .	Se GDS
gerontopsykiatri . . . . .	83
gravide . . . . .	13, 16, 30, 51, 52, 73, 74, 77, 81, 128
graviditet . . . . .	29, 51, 52, 53, 73, 81, 128
HAM-D17 . . . . .	13, 15, 20, 22, 45, 66, 67, 130
HAM-D6 . . . . .	20, 130
Hamiltons Depressionsskala . . . . .	13, 20, 31, 36, 44, 45, 48, 96, 130, 136
hjertesygdom . . . . .	13, 14, 17, 24, 26, 27, 34, 45, 56
hukommelsesbesvær . . . . .	17, 38
hukommelsesforstyrrelser . . . . .	72
ICD-10 . . . . .	10, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 29, 31, 32, 35, 96, 136
indvandrere . . . . .	13, 29, 30
interaktioner . . . . .	10, 14, 49, 50
International Classification of Diseases . . . . .	Se ICD-10
interpersonel terapi . . . . .	15, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 87
kernesymptomer . . . . .	19, 21, 26, 136
kognitiv adfærdsterapi . . . . .	46, 62, 64, 65, 69, 79, 88, 95
kognitiv terapi . . . . .	15, 16, 44, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 78, 81
kombinationsbehandling . . . . .	15, 61, 67, 68, 69, 93, 127
koncentrationsforstyrrelser . . . . .	17
kronisk depression . . . . .	15, 16, 17, 19, 62, 68, 69
langtidsbehandling . . . . .	15, 57, 58, 61, 93
ledsagesymptomer . . . . .	21, 136

lithium . . . . .	14, 15, 48, 50, 57, 59, 60, 61, 73, 75
livsstil . . . . .	14, 23, 39, 41, 42, 94
lysbehandling . . . . .	75, 76, 94
MADRS . . . . .	13, 21, 22, 96
magnetstimulation . . . . .	16, 73, 74, 98
major depression . . . . .	20, 22, 136
Major Depression Inventory . . . . .	Se MDI
MAO-hæmmer . . . . .	45
MDI . . . . .	13, 22, 26, 29, 96, 134, 135, 136, 138
MES . . . . .	20
miljøterapi . . . . .	62, 64
mindfulness . . . . .	62, 64, 68, 70
mirtazapin . . . . .	45, 46, 48, 51, 54
misbrug . . . . .	13, 15, 17, 18, 31, 32, 34, 35, 40, 67, 86, 93
misdannelser . . . . .	51, 52, 53
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale . . . . .	13, 21, 96
netværk . . . . .	37, 40
NICE . . . . .	126
noradrenalin . . . . .	43
ophørssymptomer . . . . .	15, 60, 61
opsporing . . . . .	13, 26, 29, 30, 41, 92, 96, 97
parfokuseret terapi . . . . .	63, 65, 70
paroxetin . . . . .	45, 51, 52, 53, 54, 60
peer review . . . . .	11
perikon . . . . .	49, 50, 51, 53, 54
periodisk depression . . . . .	10, 19, 32
personlighedsforstyrrelse . . . . .	13, 14, 15, 16, 22, 31, 32, 40, 55, 56, 67, 69, 70, 93
PET . . . . .	23, 25, 74, 97
placebo . . . . .	44, 48, 49, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 70, 77, 97
positronemissionstomografi . . . . .	Se PET
problemløsningsterapi . . . . .	15, 62, 65, 66, 67, 70
psykoanalytisk terapi . . . . .	62
psykodynamisk terapi . . . . .	62, 64, 65, 66, 69
psykoedukation . . . . .	42, 62, 63, 64, 79, 82, 93
psykoterapi . . . . .	16, 44, 56, 58, 62, 66, 67, 68, 69, 81, 93
psykotiske symptomer . . . . .	14, 16, 21, 37, 38, 45, 46, 50, 74
PTSD . . . . .	29
punkturprævalens . . . . .	19, 97
QALY . . . . .	84, 87, 90, 97
quality-adjusted life year . . . . .	Se QALY
rating scales . . . . .	26
recidiv . . . . .	15, 29, 49, 51, 59, 64, 68, 73, 98
recidiverende depression . . . . .	14, 15, 23, 36, 50, 66
recurrence . . . . .	15, 57, 58, 59, 61
recurrent brief depression . . . . .	22

relapse . . . . .	15, 57, 58, 59, 61
remission . . . . .	15, 25, 39, 43, 44, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 66, 67, 71, 98
risikogrupper . . . . .	13, 18, 26, 27, 29, 30, 33, 36, 79
søvndeprivation . . . . .	75, 76, 94
SBU . . . . .	11, 126
screening . . . . .	13, 18, 26, 27, 29, 30, 34, 90, 98
selektive serotoningenoptagshæmmere . . . . .	Se SSRI
selvhjælpsterapi . . . . .	15, 66
selvmordstanker . . . . .	13, 26, 36, 37
seponering . . . . .	15, 53, 60, 61
serotonin . . . . .	43
sertralin . . . . .	14, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 76
sæsonafhængig depression . . . . .	16, 21, 22, 76, 77
shared care . . . . .	26, 29, 79, 80, 81, 89, 93, 128
skizofreni . . . . .	21, 32
smertes . . . . .	27, 96
somatisk sygdom . . . . .	13, 14, 15, 33, 34, 55, 56, 67, 73, 93
somatisk undersøgelse . . . . .	13, 36
SSRI . . . . .	14, 15, 16, 43, 44, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 74, 90
stepped care . . . . .	78
stress . . . . .	23, 24, 29, 41, 137
sværhedsgrad . . . . .	15, 19, 20, 21, 27, 31, 39, 41, 44, 46, 56, 62, 67, 75, 80, 92, 93
TCA . . . . .	14, 15, 16, 34, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 61, 73, 74, 90, 98
TDM . . . . .	14, 44, 50, 98
terapeutisk drogemonitorering . . . . .	Se TDM
thyroideahormon . . . . .	14, 50
tilbagefald . . . . .	15, 28, 39, 49, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 68, 75, 85, 86, 92, 94
TMS . . . . .	16, 74, 77, 98
tobaksrygning . . . . .	33, 41, 52
translatiønnel forskning . . . . .	92
tricykliske antidepressiva . . . . .	Se TCA
udvikling af nye episoder . . . . .	15, 61
unipolar . . . . .	10, 13, 18, 23, 31, 32, 44, 46, 47, 59, 62, 78, 84, 92, 93, 94, 98
vaskulær depression . . . . .	24, 92
vedligeholdelsesbehandling . . . . .	15, 16, 43, 57, 59, 61, 68, 73, 74
venlafaxin . . . . .	14, 45, 46, 49, 51, 53, 54, 56, 60
vinterdepression . . . . .	16, 77
visitation . . . . .	37
watchful waiting . . . . .	14, 15, 50
WHO-5 Trivselsindeks . . . . .	13, 26, 29, 137
ældre . . . . .	14, 16, 20, 27, 28, 33, 48, 51, 54, 55, 56, 66, 69, 73, 74, 76, 83, 132

# Litteraturliste

1. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ*. 1998;316:1232-1235.
2. Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE. *Medicinsk Kompendium*. Vol 15. udgave. Kbh.: Nyt Nordisk Forlag; 1999.
3. NICE Technology Assessment Report. Depression: Management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. London: National Institute of Clinical Excellence; 2004.
4. Åsberg M (ordförande), Bengtsson F, Hagberg B, Henriksson F, Jönsson B, Karlsson I, Kimbré S, von Knorring A-L, Krakau I, Mathé A, Mårtensson B, Ornander H, Thelander S. Gul rapport behandling av depressionsjukdomar. Stockholm: SBU - Statens beredning för Medicinsk Utvärdering; 2004; SBU Rapport; 166/1-3.
5. Kessing LV, Hansen HV, Hougaard E, Hvenegaard A, Albæk J. *Forebyggende Ambulant Behandling Ved Svær Affektiv Lidelse (Depression Og Mani) - En Medicinsk Teknologivurdering. Sammenfatning*. København: CEMTV; 2006.
6. Kessing LV, Videbech P. Depression—burden of disease, diagnosis and treatment. *Ugeskr Laeger*. 2003;165:1252.
7. *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva: WHO; 2001.
8. *WHO ICD-10 - Psykiske Lidelser Og Adfærdsmæssige Forstyrrelser. Klassifikation Og Diagnostiske Kriterier*. Vol 1. [i.e. ny] udgave. København: Munksgaard Danmark; 2006.
9. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:96-103.
10. Munk-Jørgensen P, Fink P, Brevik JI, Dalgard OS, Engberg M, Hansson L, Holm M, Joukamaa M, Karlsson H, Lehtinen V, Nettelbladt P, Stefansson C, Sorensen L, Jensen J, Borgquist L, Sandager I, Nordstrom G. Psychiatric morbidity in primary public health care: A multicentre investigation. part II. hidden morbidity and choice of treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:6-12.
11. Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: The first pan-European study DEPRES (depression research in European society). *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:19-29.
12. Donoghue J, Hylan TR. Antidepressant use in clinical practice: Efficacy v. effectiveness. *British Journal of Psychiatry*. 2001;179:S9-S17.
13. Frank E, Judge R. Treatment recommendations versus treatment realities: Recognizing the rift and understanding the consequences. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:10-15.
14. Gilså Hansen D. *Prescribing of Antidepressants: A Pharmacoepidemiological Study of Patient and Physician Factors in General Practice. PhD Thesis*. København: Månedsskrift for Praktisk Lægegering; 2004.

15. Praag HMv. *Handbook of Biological Psychiatry*. New York: Dekker; 1979.
16. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:989-991.
17. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1000-1006.
18. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:339-344.
19. Madsen AL, Aakerlund LP, Pedersen DM. Somatic illness in psychiatric patients. *Ugeskr Laeger*. 1997;159:4508-4511.
20. Sorensen C, Friis-Hasche E, Haghfelt T, Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: A systematic critical review. *Psychother Psychosom*. 2005;74:69-80.
21. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:809-816.
22. Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Feline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: A longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med*. 1995;25:79-85.
23. Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression--a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250:186-193.
24. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*. 2000;46:219-227.
25. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: An updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35:776-781.
26. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: A reexamination. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1925-1932.
27. Webb LJ. *DSM-III Training Guide to the use of the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. Vol 3.ed. New York: Brunner/Mazel; 1981.
28. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III-R*. Vol 3. ed. rev., 9. printing. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1991.
29. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR*. Vol 4. ed., 3. print. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
30. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Vol 4. ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.



31. Martiny K, Lunde M, Undén M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: Results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;111:453-459.
32. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Mental distress in the danish general population. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:477-484.
33. Hildebrandt MG, Stage KB, Kragh-Soerensen P, Danish University Antidepressant Group. Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology.* 2003;36:204-212.
34. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
35. *Composite International Diagnostic Interview (CIDI).* S.l.: WHO; 1993.
36. *Composite International Diagnostic Interview 1.1. (CIDI) Interviewer's Manual.* Geneva: World Health Organization; 1993.
37. *SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. Version 2. Manual.* Geneva: World Health Organization; 1994.
38. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6:278-296.
39. Bech P. The bech-rafaelsen melancholia scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: A 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106:252-264.
40. Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG. Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatr Scand.* 1975;51:161-170.
41. Korner A, Lauritzen L, Abelskov K, Gulmann NC, Brodersen AM, Wedervang-Jensen T, Marie Kjeldgaard K. Rating scales for depression in the elderly: External and internal validity. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:384-389.
42. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.
43. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389.
44. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1992;149:999-1010.
45. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1243-1251.

46. Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*. 2006;21:364-366.
47. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen AR, Egander A, Landbo B, Rasmussen NA, Andersen F, Stodkilde-Jorgensen H, Gjedde A, Rosenberg R. The danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. *Psychol Med*. 2001;31:1147-1158.
48. Kessing LV. *Course and Cognitive Outcome in Major Affective Disorder*. København: Lægeforeningens Forlag; 2001.
49. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:660-668.
50. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
51. Kendler KS. Anna-monika-prize paper. major depression and the environment: A psychiatric genetic perspective. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31:5-9.
52. Agid O, Kohn Y, Lerer B. Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother*. 2000;54:135-141.
53. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1133-1145.
54. Gotlib IH, Hammen CL. *Handbook of Depression*. New York: Guilford Press; 2002.
55. Alloy LB, Riskind JH. *Cognitive Vulnerability to Emotional Disorders*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 2006.
56. Videbech P, Petersen TH. Depression, stress and brain function. *Ugeskr Laeger*. 2001;163:6568-6572.
57. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. critical review. *Br J Psychiatry*. 2000;177:486-492.
58. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:163-174.
59. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96:157-168.
60. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1957-1966.
61. Videbech P, Tehrani ES. Imaging techniques and proposed implementation of a neuropsychiatric assessment program for patients with depression. *Ugeskr Laeger*. 2007;169:1431-1434.
62. Videbech P. *Towards a Neurobiology of Major Depression. Structural and Functional Cerebral Abnormalities*. Thesis. [S.l.]: Poul Videbech; 2005.

63. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-922.
64. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:497-501.
65. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:11-20.
66. Ravnkilde B, Bruun LM, Videbech P. Cognitive symptoms of depression--importance for treatment and prognosis. *Ugeskr Laeger*. 2007;169:1459-1462.
67. Bech P, Lucas R, Amir M, Bushnell D, Martin M, Buesching D, LIDO Group. Association between clinically depressed subgroups, type of treatment and patient retention in the LIDO study. *Psychol Med*. 2003;33:1051-1059.
68. Ohayon MM, Priest RG, Guilleminault C, Caulet M. The prevalence of depressive disorders in the united kingdom. *Biol Psychiatry*. 1999;45:300-307.
69. Gilbody, S. et al. Improving the recognition and management of depression in primary care. *Effective Health Care: bulletin on the effectiveness og health service interventions for decision makers*. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York; 2002;7. Available from: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc75.pdf>.
70. Kessing LV, Bech P. Screening and case finding instruments for depression--results from a cochrane review. *Ugeskr Laeger*. 2006;168:3412-3415.
71. Kessler D, Sharp D, Lewis G. Screening for depression in primary care. *Br J Gen Pract*. 2005;55:659-660.
72. Gilbody S, House AO, Sheldon TA. Screening and case finding instruments for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002792.
73. Henkel V, Mergl R, Coyne JC, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. Screening for depression in primary care: Will one or two items suffice? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:215-223.
74. Henkel V, Mergl R, Kohnen R, Maier W, Moller HJ, Hegerl U. Identifying depression in primary care: A comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ*. 2003;326:200-201.
75. Bech P. *Rating Scales for Affektive Lidelser. Kompendium*. Hillerød: Psykiatrisk Forskningsenhed, Psykiatrisk Hospital; 2005.
76. Bech P, Rasmussen NA, Olsen LR, Noerholm V, Abildgaard W. The sensitivity and specificity of the major depression inventory, using the present state examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord*. 2001;66:159-164.
77. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17:37-49.

78. Arthur A, Jagger C, Lindsay J, Graham C, Clarke M. Using an annual over-75 health check to screen for depression: Validation of the short geriatric depression scale (GDS15) within general practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:431-439.
79. Djernes JK, Kvist E, Olesen F, Munk-Jorgensen P, Gulmann NC. Validation of a danish translation of geriatric depression scale-15 as a screening tool for depression among frail elderly living at home. *Ugeskr Laeger*. 2004;166:905-909.
80. Derogatis LR. *SCL-90-R. Administration, Scoring & Procedures Manual - II for the r(Evised) Version and Other Instruments of the Psychopathology Rating Scale Series*. Vol 2. ed. Towson, Md.: Clinical psychometric research, inc; 1992.
81. Sorensen C, Brandes A, Hendricks O, Thrane J, Friis-Hasche E, Haghfelt T, Bech P. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:290-297.
82. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2003;44:216-221.
83. Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder--a registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:387-391.
84. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: A literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163:2433-2445.
85. Gormsen L, Jensen TS, Bach FW, Rosenberg R. Pain and depression. *Ugeskr Laeger*. 2006;168:1967-1969.
86. Stage KB, Middelboe T, Stage T, Sorensen C. Depression in COPD - management and quality of life considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:315-320.
87. Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3:288-300.
88. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing parkinson's disease for patients with major affective disorder: A register study. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:380-386.
89. Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. Treatment with antidepressants and lithium is associated with increased risk of treatment with antiparkinson drugs: A pharmacoepidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:781-783.
90. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1071-1083.
91. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;103:698-709.
92. Nielsen Forman D, Videbech P, Hedegaard M, Dalby Salvig J, Secher NJ. Postpartum depression: Identification of women at risk. *BJOG*. 2000;107:1210-1217.

93. Fazel M, Wheeler J, Danesh J. Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: A systematic review. *Lancet*. 2005;365:1309-1314.
94. Dunlop DD, Song J, Lyons JS, Manheim LM, Chang RW. Racial/ethnic differences in rates of depression among preretirement adults. *Am J Public Health*. 2003;93:1945-1952.
95. Bhugra D. Migration and depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(418):67-72.
96. Marwaha S, Livingston G. Stigma, racism or choice. why do depressed ethnic elders avoid psychiatrists? *J Affect Disord*. 2002;72:257-265.
97. Deleuran A, Falk W, Kreiner S, Dam OH. A depression rating scale for the ward. *Ugeskr Laeger*. 2002;164:3445-3449.
98. Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol*. 2001;110:585-599.
99. *Referenceprogram for Skizofreni*. Vol Version 1.0. København: Sundhedsstyrelsen; 2004.
100. Taylor S, McLean P. Outcome profiles in the treatment of unipolar depression. *Behav Res Ther*. 1993;31:325-330.
101. Gaynes BN, Magruder KM, Burns BJ, Wagner HR, Yarnall KS, Broadhead WE. Does a coexisting anxiety disorder predict persistence of depressive illness in primary care patients with major depression? *Gen Hosp Psychiatry*. 1999;21:158-167.
102. Hirschfeld RM. Personality disorders and depression: Comorbidity. *Depress Anxiety*. 1999;10:142-146.
103. Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Dyck IR, Oldham JM. Co-occurrence of mood and personality disorders: A report from the collaborative longitudinal personality disorders study (CLPS). *Depress Anxiety*. 1999;10:175-182.
104. Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: Meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188:13-20.
105. Mulder R. Personality disorder and outcome in depression. *Br J Psychiatry*. 2006;189:186-7; author reply 187.
106. Krishnan KR. Comorbidity and depression treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;53:701-706.
107. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: Results from the US national comorbidity survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;(30):17-30.
108. Swendsen JD, Merikangas KR, Canino GJ, Kessler RC, Rubio-Stipec M, Angst J. The comorbidity of alcoholism with anxiety and depressive disorders in four geographic communities. *Compr Psychiatry*. 1998;39:176-184.

109. Aguera LF, Rojo JE, Ros S, de la Gandara J, de Pedro JM. Antidepressant combinations: Epidemiological considerations. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005;(428):7-10, 36.
110. Volkow ND. The reality of comorbidity: Depression and drug abuse. *Biol Psychiatry.* 2004;56:714-717.
111. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: How strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction.* 2006;101:348-361.
112. Ravnkilde B, Meldgaard LB. Kognitive forstyrrelser ved depression – betydning for behandling og prognose. *Ugeskr Laeger.* 2007.
113. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:164-172.
114. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-2107.
115. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* New York: Oxford University Press; 1990.
116. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. *Lithium in Neuropsychiatry. the Comprehensive Guide.* Oxford: Informa Healthcare; 2006.
117. Neumeier-Gromen A, Lampert T, Stark K, Kallischnigg G. Disease management programs for depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Care.* 2004;42:1211-1221.
118. Frank E. Enhancing patient outcomes: Treatment adherence. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 1:11-14.
119. Goodman SH, Gotlib IH. *Children of Depressed Parents. Mechanisms of Risk and Implications for Treatment.* Vol 1. ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2002.
120. Wilhelm K, Arnold K, Niven H, Richmond R. Grey lungs and blue moods: Smoking cessation in the context of lifetime depression history. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38:896-905.
121. Steuber TL, Danner F. Adolescent smoking and depression: Which comes first? *Addict Behav.* 2006;31:133-136.
122. Wilhelm K, Wedgwood L, Niven H, Kay-Lambkin F. Smoking cessation and depression: Current knowledge and future directions. *Drug Alcohol Rev.* 2006;25:97-107.
123. Licht RW, Straarup KN. Prophylactic treatment of affective disorders. *Ugeskr Laeger.* 2007;169:1453-1455.
124. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. food and drug administration. *Prevention & Treatment.* 2002;5.

125. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M, STAR\*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28-40.
126. Khan A, Brodhead AE, Kolts RL, Brown WA. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *J Psychiatr Res*. 2005;39:145-150.
127. Stage KB. Depression. *Rational Farmakoterapi*. 2001;12:1-4.
128. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: A meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:122-131.
129. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001;178:234-241.
130. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396-404.
131. Mallick R, Chen J, Entsuah AR, Schatzberg AF. Depression-free days as a summary measure of the temporal pattern of response and remission in the treatment of major depression: A comparison of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and placebo. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:321-330.
132. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*. 2004;50:57-64.
133. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1190-1196.
134. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:225-231.
135. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:389-399.
136. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: A placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:457-470.
137. Bech P, Kajdasz DK, Porsdal V. Dose-response relationship of duloxetine in placebo-controlled clinical trials in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188:273-280.
138. Tignol J, Stoker MJ, Dunbar GC. Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992;7:91-94.
139. Bech P, Andersen HF, Wade A. Effective dose of escitalopram in moderate versus severe DSM-IV major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39:128-134.

140. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: Onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:401-416.
141. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S, Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:425-431.
142. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:656-663.
143. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. mirtazapine-fluoxetine study group. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:306-312.
144. Hong CJ, Hu WH, Chen CC, Hsiao CC, Tsai SJ, Ruwe FJ. A double-blind, randomized, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 weeks' treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed chinese patients. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:921-926.
145. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, Delisle JP, Brunner H, Patris M. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of org 3770. *Hum Psychopharmacol.* 1995;10:263-271.
146. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, van den Broek WW, van Hulst AM, van der Mast RC, van de Wetering BJ. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;127:231-237.
147. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7 Suppl 1:S37-47; discussion S71-3.
148. Gallen C, Brown M. Reboxetine, placebo and paroxetine comparison in patients with major depressive disorder: A double-blind, placebo- and comparator-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:S216.
149. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:393-399.
150. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: A prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:117-125.
151. Moclobemide: A reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. danish university antidepressant group. *J Affect Disord.* 1993;28:105-116.
152. *Vejledning Om Behandling Med Antidepressiva ; Vejledning Om Behandling Med Antipsykotika ; Vejledning Om Behandling Af Børn Med Antidepressiva, Antipsykotika Og Centralstimulerende Midler.* [Kbh.]: Sundhedsstyrelsen; 2000.



153. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord.* 2000;58:19-36.
154. Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. danish university antidepressant group. *J Affect Disord.* 1990;18:289-299.
155. Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. danish university antidepressant group. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;90:131-138.
156. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2006;188:410-415.
157. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Fluoxetine versus moclobemide: Cross-comparison between the time courses of improvement. *Pharmacopsychiatry.* 1999;32:56-60.
158. Stassen HH, Kuny S, Hell D. The speech analysis approach to determining onset of improvement under antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998;8:303-310.
159. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ, World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2002;3:5-43.
160. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2006;189:309-316.
161. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:427-434.
162. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: A STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1519-30; quiz 1665.
163. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, Husain M, Kupfer DJ, Nierenberg AA, Petersen TJ, Shores-Wilson K, Rush AJ. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2006;40:59-69.
164. Bockting CL, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Schene AH, Depression Evaluation Longitudinal Therapy Assessment Study Group. Prediction of recurrence in recurrent depression and the influence of consecutive episodes on vulnerability for depression: A 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:747-755.
165. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* 1998;50:97-108.

166. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163:41-47.
167. Sondergard L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV. Do antidepressants prevent suicide? *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:211-218.
168. Rubino A, Roskell N, Tennis P, Mines D, Weich S, Andrews E. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2007;334:242.
169. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006;189:393-398.
170. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Reminick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *J Am Med Assoc*. 2006;295:499-507.
171. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2004;49:726-735.
172. Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctot KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: A meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39:803-809.
173. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihh S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (prozac). *JAMA*. 1993;269:2246-2248.
174. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol*. 2006;22:571-575.
175. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Jr, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: A meta-analysis. *J Perinatol*. 2005;25:595-604.
176. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:898-906.
177. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:823-827.
178. Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol*. 2006;21:221-222.
179. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R, For the HMO Research Network Center for Education, Research in Therapeutics. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:1086-1094.

180. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, Lipworth L, Sorensen HT. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2006;17:701-704.
181. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: Literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005;293:2372-2383.
182. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354:579-587.
183. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf*. 2005;28:137-152.
184. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr*. 2003;142:402-408.
185. Patkar AA, Bilal L, Masand PS. Pharmacotherapy of depression in pregnancy. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16:87-100.
186. Nonacs R, Cohen LS. Depression during pregnancy: Diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 7:24-30.
187. Videbech P. Breast feeding and treatment with antidepressive agents. A literature review. *Ugeskr Laeger*. 2002;164:1914-1919.
188. Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:59-73.
189. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, Jones KL. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics*. 1999;104:e61.
190. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1066-1078.
191. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000561.
192. Roose SP, Sackeim HA. *Late-Life Depression*. New York: Oxford University Press; 2004.
193. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001312.
194. Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: A review. *Am J Psychiatry*. 2002;159:359-371.

195. Kool S, Schoevers R, de Maat S, Van R, Molenaar P, Vink A, Dekker J. Efficacy of pharmacotherapy in depressed patients with and without personality disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2005;88:269-278.
196. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52 Suppl:28-34.
197. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet.* 2003;361:653-661.
198. Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Endicott J, Rice JP, Maser JD, Coryell W, Keller MB. A 20-year longitudinal observational study of somatic antidepressant treatment effectiveness. *Am J Psychiatry.* 2003;160:727-733.
199. Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lobracc S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: A prospective study. *Am J Psychiatry.* 1992;149:795-800.
200. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord.* 1993;27:139-145.
201. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001851.
202. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: Comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002791.
203. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *BMJ.* 1995;310:1433-1438.
204. Montgomery SA, Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;9 Suppl 4:33-40.
205. Kessing LV, Andersen PK. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7:413-420.
206. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003013.
207. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: A prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:1065-1069.
208. Glen AI, Johnson AL, Shepherd M. Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: A randomized, double-blind, controlled trial. *Psychol Med.* 1984;14:37-50.
209. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:1096-1104.

210. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1429-1435.
211. Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 4:14-21.
212. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf*. 2001;24:183-197.
213. Shelton RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 4:3-7.
214. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*. 2006;74:449-456.
215. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2005;89:207-212.
216. Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: Consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 4:27-30.
217. Roth A, Fonagy P. *What Works for Whom? A Critical Review of Psychotherapy Research*. Vol 2. ed. New York: Guilford Press; 2005.
218. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000;342:1462-1470.
219. McCullough JP. *Treatment for Chronic Depression. Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)*. New York: Guilford; 2000.
220. Klerman GL. *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York: Basic Books; 1984.
221. Beck AT. *Cognitive Therapy of Depression*. Chichester: Wiley; 1979.
222. Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. *Schema Therapy. a Practitioner's Guide*. New York: The Guilford Press; 2003.
223. Kaltenthaler E, Brazier J, De Nigris E, Tumor I, Ferriter M, Beverley C, Parry G, Rooney G, Sutcliffe P. *Computerised Cognitive Behaviour Therapy for Depression and Anxiety Update. a Systematic Review and Economic Evaluation*. York: York Publishing Services; 2006.
224. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. *Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression. a New Approach to Preventing Relapse*. New York: Guilford Press; 2002.
225. de Mello MF, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255:75-82.

226. Barbato A, D'Avanzo B. Marital therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2): CD004188.
227. Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1354-1360.
228. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:409-416.
229. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmalong KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, Gallop R, McGlinchey JB, Markley DK, Gollan JK, Atkins DC, Dunner DL, Jacobson NS. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74:658-670.
230. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:714-719.
231. de Maat SM, Dekker J, Schoevers RA, de Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2007;22:1-8.
232. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, 3rd, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:1009-1015.
233. Reynolds CF, 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: A randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA.* 1999;281:39-45.
234. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:1093-1099.
235. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C. Sequential treatment of mood and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1392-1400.
236. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1443-1445.
237. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, Jenaway A, Cornwall PL, Hayhurst H, Abbott R, Pope M. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:829-835.
238. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:615-623.
239. Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: Replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72:31-40.

240. Arean PA, Cook BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. *Biol Psychiatry*. 2002;52:293-303.
241. Hegerl U, Plattner A, Moller HJ. Should combined pharmaco- and psychotherapy be offered to depressed patients? A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:99-107.
242. Kool S, Dekker J, Duijsens IJ, de Jonghe F, Puite B. Changes in personality pathology after pharmacotherapy and combined therapy for depressed patients. *J Personal Disord*. 2003;17:60-72.
243. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP, Jr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:14293-14296.
244. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. National institute of mental health treatment of depression collaborative research program. general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:971-82; discussion 983.
245. Andersson J, Bolwig TG, Jha SK, Videbeck P. *Dansk Psykiatrisk Selskabs Betænkning Om ECT*. ; 2002.
246. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799-808.
247. National Institute for Clinical Excellence (NICE). The clinical effectiveness and cost effectiveness of electroconvulsive therapy (ECT) for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania. 2003.
248. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Litle M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:485-491.
249. Kramer BA. Use of ECT in california, 1977-1983. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1190-1192.
250. Kramer BA. Use of ECT in california, revisited: 1984-1994. *J ECT*. 1999;15:245-251.
251. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. Vol 4. ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
252. Calev A. Neuropsychology and ECT: Past and future research trends. *Psychopharmacol Bull*. 1994;30:461-469.
253. Ottosson JO. Use and misuse of electroconvulsive treatment. *Biol Psychiatry*. 1985;20:933-946.
254. Weeks D, Freeman CP, Kendell RE. ECT: III: Enduring cognitive deficits? *Br J Psychiatry*. 1980;137:26-37.
255. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:581-590.

256. Coleman EA, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, McElhiney MC, Moody BJ. Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 1996;39:346-356.
257. Bergsholm P, Larsen JL, Rosendahl K, Holsten F. Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography. A prospective study. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80:566-572.
258. Coffey CE, Weiner RD, Djang WT, Figiel GS, Soady SA, Patterson LJ, Holt PD, Spritzer CE, Wilkinson WE. Brain anatomic effects of electroconvulsive therapy. A prospective magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:1013-1021.
259. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:937-943.
260. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1043-1049.
261. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. Electroconvulsive therapy (ECT) increases serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:620-624.
262. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:444-450.
263. Walker R, Swartz CM. Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry*. 1994;16:348-353.
264. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1299-1307.
265. Gagne GG, Jr, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1960-1965.
266. Vothknecht S, Kho KH, van Schaick HW, Zwinderman AH, Middelkoop H, Blansjaar BA. Effects of maintenance electroconvulsive therapy on cognitive functions. *J ECT*. 2003;19:151-157.
267. Paus T. Inferring causality in brain images: A perturbation approach. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360:1109-1114.
268. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, Gironell A. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003493.
269. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003;182:480-491.



270. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, Wu JC. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med.* 2005;35:939-944.
271. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 1980;210:1267-1269.
272. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:72-80.
273. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004050.
274. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: A review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry.* 2005;162:656-662.
275. Martiny K, Lunde M, Unden M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: Results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:117-125.
276. Martiny K, Lunde M, Unden M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: Results from patient-reported symptom and well-being scales. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;111:453-459.
277. Loving RT, Kripke DF, Elliott JA, Knickerbocker NC, Grandner MA. Bright light treatment of depression for older adults [ISRCTN55452501]. *BMC Psychiatry.* 2005;5:41.
278. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, Tam EM. The can-SAD study: A randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163:805-812.
279. Smith CA, Hay PP. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004046.
280. Quah-Smith JI, Tang WM, Russell J. Laser acupuncture for mild to moderate depression in a primary care setting--a randomised controlled trial. *Acupunct Med.* 2005;23:103-111.
281. Manber R, Schnyer RN, Allen JJ, Rush AJ, Blasey CM. Acupuncture: A promising treatment for depression during pregnancy. *J Affect Disord.* 2004;83:89-95.
282. Rosholm JU, Hallas J, Gram LF. Outpatient utilization of antidepressants: A prescription database analysis. *J Affect Disord.* 1993;27:21-28.
283. Kroenke K, Taylor-Vaisey A, Dietrich AJ, Oxman TE. Interventions to improve provider diagnosis and treatment of mental disorders in primary care. A critical review of the literature. *Psychosomatics.* 2000;41:39-52.
284. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: A systematic review. *JAMA.* 2003;289:3145-3151.

285. Simon GE. Evidence review: Efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24:213-224.
286. Wells K, Sherbourne C, Schoenbaum M, Ettner S, Duan N, Miranda J, Unutzer J, Rubenstein L. Five-year impact of quality improvement for depression: Results of a group-level randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:378-386.
287. van Os TW, van den Brink RH, Tiemens BG, Jenner JA, van der Meer K, Ormel J. Are effects of depression management training for general practitioners on patient outcomes mediated by improvements in the process of care? *J Affect Disord*. 2004;80:173-179.
288. Dietrich AJ, Oxman TE, Williams JW, Jr, Schulberg HC, Bruce ML, Lee PW, Barry S, Raue PJ, Lefever JJ, Heo M, Rost K, Kroenke K, Gerrity M, Nutting PA. Re-engineering systems for the treatment of depression in primary care: Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2004;329:602.
289. Badamgarav E, Weingarten SR, Henning JM, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Jr, Ofman JJ. Effectiveness of disease management programs in depression: A systematic review. *Am J Psychiatry*. 2003;160:2080-2090.
290. Oxman TE, Dietrich AJ, Schulberg HC. The depression care manager and mental health specialist as collaborators within primary care. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:507-516.
291. Von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes in depression. *BMJ*. 2001;323:948-949.
292. *Bedre Patientforløb for Patienter Med Psykiske Lidelser Af Ikke-Psykotisk Karakter. Rapport Udarbejdet Af En Arbejdsgruppe Nedsat Af Dansk Psykiatrisk Selskab Og Dansk Selskab for Almen Medicin*. København: Dansk Psykiatrisk Selskab; 2004.
293. *Behandling Af Psykiske Lidelser Af Ikke-Psykotisk Karakter*. [S.l.]: Dansk Psykiatrisk Selskab; 2001.
294. Vestergaard P. Personlig meddelelse. 2007.
295. Kallert TW, Glockner M, Priebe S, Briscoe J, Rymaszewska J, Adamowski T, Nawka P, Reguliova H, Raboch J, Howardova A, Schutzwahl M. A comparison of psychiatric day hospitals in five european countries: Implications of their diversity for day hospital research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39:777-788.
296. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, Creed F, Sledge W, Kluiter H, Roberts C, Hill E, Wiersma D. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD004026.
297. Dick PH, Sweeney ML, Crombie IK. Controlled comparison of day-patient and out-patient treatment for persistent anxiety and depression. *Br J Psychiatry*. 1991;158:24-27.
298. Kallert TW, Schonherr R, Schnippa S, Matthes C, Glockner M, Schutzwahl M. Direct costs of acute day hospital care: Results from a randomized controlled trial. *Psychiatr Praxis*. 2005;32:132-141.
299. Kallert TW, Priebe S, McCabe R, Kiejna A, Rymaszewska J, Nawka P, Ocvar L, Raboch J, Starkova-Kalisova L, Koch R, Schutzwahl M. Are day hospitals effective for acutely ill psychiatric patients? A european multicenter randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:278-287.

300. Creed F, Mbaye P, Lancashire S, Tomenson B, Williams B, Holme S. Cost effectiveness of day and inpatient psychiatric treatment: Results of a randomised controlled trial. *BMJ*. 1997;314:1381-1385.
301. *Psykiatriens Kerneopgaver Og Udfordringer 2004-2010*. Dansk Psykiatrisk Selskab; 2004.
302. *Specialisering Og Faglig Bæredygtighed Inden for Psykiatrien*. København: Danske Regioner; 2006.
303. Drummond MF. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Vol 2. ed., reprint. Oxford: Oxford University Press; 1997.
304. Alban A. *Sundhedsøkonomi. Principper Og Perspektiver*. København: DSI. Institut for Sundhedsvæsen; 1999.
305. Kaplan W, Laing R. Priority medicines for Europe and the world. WHO; 2004:1-154.
306. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol*. 2003;10:471-477.
307. Lothgren M. Economic evidence in affective disorders: A review. *Eur J Health Econ*. 2004;5 Suppl 1:S12-20.
308. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12 Suppl 1:1-27.
309. Norinder A, Nordling S, Haggstrom L. Treatment of depression and cost efficiency. The cost of a tablet is a poor indicator seen from a socioeconomic perspective. *Lakartidningen*. 2000;97:1693-8, 1700.
310. von Knorring L, Akerblad AC, Bengtsson F, Carlsson A, Ekselius L. Cost of depression: Effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry*. 2006;21:349-354.
311. Russell JM, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Orsini L, Crown WH, Kennedy S, Finkelstein S, Berndt E, Rush AJ. The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:341-347.
312. Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2005;84:1-13.
313. Sorensen J, Stage KB, Damsbo N, Le Lay A, Hemels ME. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care. *Nord J Psychiatry*. 2007;61:100-108.
314. Byford S, Bower P. Cost-effectiveness of cognitive-behavioral therapy for depression: Current evidence and future research priorities. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2002;2:457-465.
315. Guthrie E, Moorey J, Margison F, Barker H, Palmer S, McGrath G, Tomenson B, Creed F. Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:519-526.

316. Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS. Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:645-651.
317. Scott J, Palmer S, Paykel E, Teasdale J, Hayhurst H. Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. cost-effectiveness study. *Br J Psychiatry*. 2003;182:221-227.
318. Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, Kupfer D, Frank E, Wade M. Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. *Control Clin Trials*. 1995;16:17-40.
319. Fjeldsted R. *Behandling Af Depression i Almen Praksis. Cost-Effectiveness Analyse Og Kasseanalyse for Aarhus Amt*. Vol 1. udgave. Århus: Århus Universitet, Master of Public Health; 2002.
320. Myhr G, Payne K. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy for mental disorders: Implications for public health care funding policy in canada. *Can J Psychiatry*. 2006;51:662-670.
321. Bower P, Byford S, Sibbald B, Ward E, King M, Lloyd M, Gabbay M. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. II: Cost effectiveness. *BMJ*. 2000;321:1389-1392.
322. Leff J, Vearnals S, Brewin CR, Wolff G, Alexander B, Asen E, Dayson D, Jones E, Chisholm D, Everitt B. The london depression intervention trial. randomised controlled trial of antidepressants v. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: Clinical outcome and costs. *Br J Psychiatry*. 2000;177:95-100.
323. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med*. 2003;33:229-239.
324. Harvey I, Nelson SJ, Lyons RA, Unwin C, Monaghan S, Peters TJ. A randomized controlled trial and economic evaluation of counselling in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998;48:1043-1048.
325. Bower P, Byford S, Barber J, Beecham J, Simpson S, Friedli K, Corney R, King M, Harvey I. Meta-analysis of data on costs from trials of counselling in primary care: Using individual patient data to overcome sample size limitations in economic analyses. *BMJ*. 2003;326:1247-1250.
326. Miller P, Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V, Palmer B, Weller D, Churchill R, Williams I, Bedi N, Duggan C, Lee A, Harrison G. Counseling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: Economic analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19:80-90.
327. McCrone P, Knapp M, Proudfoot J, Ryden C, Cavanagh K, Shapiro DA, Ilson S, Gray JA, Goldberg D, Mann A, Marks I, Everitt B, Tylee A. Cost-effectiveness of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2004;185:55-62.
328. Kaltenthaler E, Shackley P, Stevens K, Beverley C, Parry G, Chilcott J. A systematic review and economic evaluation of computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety. *Health Technol Assess*. 2002;6:1-89.

329. Christensen KS, Fjeldsted R. Evaluering af forsøgsprojekter vedrørende psykologbehandling af personer med lette og moderat svære depressioner i fyns og århus amter. Århus: Forskningsenheden for Almen Praksis; 2007.
330. Liu CF, Hedrick SC, Chaney EF, Heagerty P, Felker B, Hasenberg N, Fihn S, Katon W. Cost-effectiveness of collaborative care for depression in a primary care veteran population. *Psychiatr Serv.* 2003;54:698-704.
331. Simon GE, Katon WJ, VonKorff M, Unutzer J, Lin EH, Walker EA, Bush T, Rutter C, Ludman E. Cost-effectiveness of a collaborative care program for primary care patients with persistent depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1638-1644.
332. Katon W, Russo J, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Ludman E, Walker E. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med.* 2002;17:741-748.
333. Pyne JM, Rost KM, Zhang M, Williams DK, Smith J, Fortney J. Cost-effectiveness of a primary care depression intervention. *J Gen Intern Med.* 2003;18:432-441.
334. Gournay K, Brooking J. The community psychiatric nurse in primary care: An economic analysis. *J Adv Nurs.* 1995;22:769-778.
335. Goldberg D, Jackson G, Gater R, Campbell M, Jennett N. The treatment of common mental disorders by a community team based in primary care: A cost-effectiveness study. *Psychol Med.* 1996;26:487-492.
336. Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The cost-utility of screening for depression in primary care. *Ann Intern Med.* 2001;134:345-360.

# Appendiks A – Præsentation af rapporter fra NICE, SBU og EMTV

## The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

NICE er en uafhængig organisation, der har til opgave at udvikle retningslinjer for sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende foranstaltninger inden for det britiske sundhedssystem. Strukturelt er organisationen inddelt i centre og direktorater. Centrene er ansvarlige for rådgivning, og direktoraterne yder overordnet støtte til centrene og er desuden ansvarlige for samarbejdet. Der ydes rådgivning til sundhedsfremme, medicinsk teknologivurdering og udarbejdelse af kliniske guidelines for den bedste behandling og pleje af patienter med specifikke sygdomme og tilstande i sundhedsvæsenet. Formålet er at standardisere sygdomsbehandlingen, så antallet af uacceptable variationer reduceres, og at sikre, at sundhedsydelseerne er patientcentrerede.

Retningslinjerne udarbejdes af uafhængige arbejdsgrupper, der består af specialister fra sundhedssektoren, og er baseret på den bedst tilgængelige evidens for specifikke spørgsmål. Der anvendes systematiske metoder til at identificere og evaluere litteraturen. Hvor evidens mangler, indarbejdes anbefalinger baseret på konsensusbeslutninger blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, som udvikler den specifikke guideline. Anbefalingerne skal opfattes som en hjælp til det professionelle personale i deres daglige arbejde og ikke som en erstatning for deres viden, erfaring og kliniske skøn.

De kliniske guidelines, som er anvendt i dette referenceprogram, omhandler behandlingen af depression i den primære og sekundære sektor (NICE-guideline nr. 23: *Management of depression in primary and secondary care*). De er udviklet af en arbejdsgruppe bestående af patienter med depression og professionelle inden for psykiatri, psykologi og farmakologi samt professionelle inden for primærsektoren, herunder praktiserende læger. Arbejdsgruppen har fået teknisk bistand og rådgivning fra NICE. I arbejdsprocessen følger man de generelle videnskabelige principper for udvikling af guidelines, dvs. udarbejdelse af kliniske spørgsmål, systematisk litteratursøgning, udvælgelse og kritisk læsning af litteraturen med brug af tjeklister og sammenfatning af evidensen til anbefalinger. Et uafhængigt ekspertpanel validerer den endelige guideline inden offentliggørelsen.

NICE-guideline nr. 23 kan downloades på: <http://www.nice.org.uk/CG023>.

## Statens Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU)

SBU er en uafhængig statslig myndighed i Sverige, som kritisk undersøger de metoder, som anvendes til at afdække og behandle sygdom i det svenske sundhedssystem, ud fra et samlet medicinsk, økonomisk, etisk og socialt perspektiv. Man beskriver, hvilke metoder som sammenlagt giver størst gavn og mindst skade, og peger på, hvordan man bedst kan anvende sundhedsvæsenets ressourcer. Desuden identificerer SBU også metoder, som anvendes, men som ikke gør nytte, som ikke er undersøgt, eller som ikke er omkostningseffektive. Formålet er at udarbejde et upartisk og videnskabeligt baseret beslutningsgrundlag.

SBU-rapporterne henvender sig til alle, som tager beslutninger om, hvilken behandling og pleje der skal udføres, både i det direkte arbejde med patienter og i arbejdet med at organisere og planlægge sygdomsbehandlingen.

Til udarbejdelse af rapporterne rekrutteres en tværvidenskabelig arbejdsgruppe bestående af førende svenske og/eller udenlandske eksperter med solid forankring såvel klinisk som forskningsmæssigt.

Arbejdsgruppen foretager en systematisk litteratursøgning, kvalitetsvurdering og sammenfatning af foreliggende forskningsresultater. Manuskriptet bliver bedømt af eksterne eksperter inden for emneområdet og SBU's faglige råd. Hver rapport indeholder en sammenfatning og konklusioner, som SBU's styrelse og råd er ansvarlig for.

I dette referenceprogram er SBU-rapporten fra 2004 om behandling af depressionssygdomme (*Behandling av depressionssjukdomar*) anvendt. Arbejdsgruppen har bestået af professionelle inden for psykiatri, psykologi, farmakologi, almen medicin og neurologi.

SBU-rapporten kan downloades på: <http://www.sbu.se/www/index.asp>.

## Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV)

EMTV er en faglig enhed under Sundhedsstyrelsen. Centrets primære opgave er at bidrage til kvalitetsudvikling og effektiv ressourceudnyttelse i det danske sundhedsvæsen. Det sker gennem medicinsk teknologivurdering (MTV) og evaluering af sundhedsvæsenets virksomhed. MTV-rapporten, som omtales i dette referenceprogram, *Forebyggende ambulante behandling ved svær affektiv lidelse (depression og mani)*, er fra 2006.

Rapporten indeholder en gennemgang af sygdomsforløbet ved depressiv og bipolar lidelse (affektiv lidelse) og af følgende 3 centrale behandlingsmæssige områder vedrørende den ambulante behandling af patienter med svær affektiv lidelse:

1. Forebyggende medicinsk behandling
2. Forebyggende kombinationsbehandling med medicinsk og psykologisk eller psykosocial behandling
3. Behandler-patient-samarbejdet udtrykt ved, i hvor høj grad de internationalt anbefalede retningslinjer for behandlingen følges (adhærens).

Inden for hvert af disse områder fremlægges den tilgængelige viden, og på baggrund af denne opstilles behandlingsmæssige anbefalinger vedrørende depressiv og bipolar affektiv lidelse.

I rapporten indgår en redegørelse for patienternes livskvalitet, symptomer, tilfredshed med og ønsker til behandlingen. Der identificeres særlige indsatsområder, hvor der er behov for bedring af diagnostik og behandling. Der opstilles to forskellige organisatoriske modeller for den fremtidige behandlingsstruktur. Den ene omfatter en oprettelse af et antal ambulante klinikker for affektiv lidelse som et supplement til den nuværende decentrale behandling. Den anden omfatter alene en bevarelse af den nuværende decentrale behandlingsstruktur. Det er projektgruppens overordnede anbefaling, at der sikres et geografisk, organisatorisk og fagligt ensartet behandlingstilbud, og at der lægges vægt på sammenhængende patientforløb.

Endelig knyttes økonomiske modelberegninger til de to organisatoriske modeller.

Formålet med MTV-rapporten er at:

- Belyse langtidsprognosen, sygdomsforløb og evidensbaserede behandlingsmuligheder for patienter med svære affektive lidelser
- Belyse, om den aktuelle ambulante behandling af patienter med affektive lidelser lever op til den i øjeblikket bedst kendte standard
- Belyse og foreslå organisatoriske tiltag, som kan bedre behandlingseffekten for patienter med svær affektiv lidelse
- Belyse økonomiske konsekvenser af organisatoriske tiltag.

Rapporten konkluderer, at der ikke foreligger nogen evidens for, at specifikke organisatoriske tiltag kan bedre behandlingseffekten for patienter med svær affektiv lidelse. På den anden side kan det også konkluderes, at patienter med let til moderat affektiv lidelse ofte ikke får stillet den korrekte diagnose eller får den rette behandling i almenpraksis, og at patienter med svære affektive lidelser ofte udvikler et progressivt sygdomsforløb med hyppige affektive episoder og indlæggelser på psykiatriske afdelinger, nedsat livskvalitet og psykosocial funktion samt betydelig øget risiko for selvmord. Den aktuelle ambulante behandling af patienter med affektive lidelser lever ikke op til den i øjeblikket bedst kendte standard, som for de lettere depressive tilstande bl.a. indbefatter tæt samarbejde mellem egen læge og en speciallæge i psykiatri (*shared care*) og for de svære affektive lidelser inkluderer grundig udredning og diagnostik samt integreret forebyggende medicinsk og psykologisk behandling. For at bedre den ambulante behandling af patienter med affektive lidelser i Danmark kan det overvejes at afsøge mulighederne for at supplere den nuværende organisation med specialklinikker for affektiv lidelse. Det vurderes, at de potentielle besparelser på sengedagsforbruget, som en sådan forbedring af behandlingen af patienter med svære affektive lidelser vil resultere i, vil kunne finansiere omkostningerne til supervision og rådgivning af praktiserende læger i behandlingen af patienter med depressiv lidelse, specialiseret ambulante behandling af en gruppe patienter med svære affektive lidelser, herunder patienter med behandlingsresistente tilstande og gravide kvinder med svær depressiv eller bipolar affektiv lidelse, samt bidrage til at finansiere forskning og uddannelse i affektiv lidelse.

Det anbefales at supplere den nuværende organisation af den ambulante behandling af patienter med depressiv eller bipolar affektiv lidelse med 5-10 specialklinikker (klinikker for affektiv lidelse), svarende til 1-2 klinikker i hver af de fem landsdelsregioner.

Formålet vedrørende depressiv lidelse er at: 1) tilbyde klinisk vejledning om konkrete patientforløb og rådgivning og undervisning af de primære varetagere (praktiserende læger m.fl.) vedrørende den ambulante behandling af patienter med depressiv lidelse (*shared care*), 2) tilbyde vurdering (*second opinion*) og behandling af patienter med svære og behandlingsmæssigt komplicerede former for depressiv lidelse og 3) tilbyde rådgivning og behandling af kvinder med depressiv lidelse, som ønsker graviditet eller er gravide.

MTV-rapporten kan downloades på: <http://www.sst.dk> eller <http://www.cemtv.dk>.



## Appendiks B – Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget af Psykiatrisk Forskningsbibliotek i foråret 2006.

Der er foretaget systematisk litteratursøgning i følgende databaser: PubMed, Embase, Cochrane Library, PsycInfo og Cinahl.

Ved litteratursøgning er der anvendt følgende søgeord: ”Depressive Disorder, Major”[MeSH] kombineret med specifikke søgeord fra de forskellige undergrupper.

Herudover er der medtaget litteratur, som projektgruppens medlemmer har haft kendskab til i kraft af deres professionelle virke, og litteratur identificeret via den fremfundne litteraturs referencelister.

Flere af søgningerne har taget udgangspunkt i NICE-rapporterne på området (se appendiks A), bl.a. i forhold til årstal.

De enkelte søgestrategier er bevaret, så søgningen kan gentages ved opdatering af referenceprogrammet.

## Appendiks C – Hamiltons Depressionskala

Herunder er gengivet scoringsark og manual for Hamiltons Depressionskala (HAM-D<sub>17</sub> og HAM-D<sub>6</sub>).

Nr.	Symptom	Score	
1*	Nedsat stemningsleje	0-4	
2*	Skyldfølelse og selvbebrejdelser	0-4	
3	Suicidale impulser	0-4	
4	Indsovningsbesvær	0-2	
5	Afbrudt søvn	0-2	
6	Tidlig morgenvågning	0-2	
7*	Arbejde og interesser	0-4	
8*	Psykomotorisk hæmning	0-4	
9	Psykomotorisk agitation	0-4	
10*	Angst, psykiske komponenter	0-4	
11	Angst, somatiske komponenter	0-4	
12	Gastrointestinale symptomer	0-2	
13*	Somatiske symptomer, generelt	0-2	
14	Seksuelle forstyrrelser	0-2	
15	Hypokondri	0-4	
16	Manglende sygdomsindsigt	0-2	
17	Vægttab	0-2	
* HAM-D6	Total score (HAM-D <sub>17</sub> )	0-52	
	Total score (HAM-D <sub>6</sub> )	0-22	

### Symptomer der scores 0 til 2:

0 = forekommer ikke, 1 = let grad, 2 = middelsvær til svær grad

### Symptomer der scores 0 til 4:

0 = forekommer ikke, 1 = let grad, 2 = moderat grad, 3 = udtalt grad, 4 = maksimal grad

### Sum HAM-D<sub>17</sub>:

Let depression: 13-17

Moderat depression: 18-24

Svær depression: 25-52

### Sum HAM-D<sub>6</sub>:

Ingen depression: 0-4

Tvivlsom depression: 5-6

Lettere depression: 7-8

Moderat depression: 9-11

Middel til svær depression: 12-22

## Manual til HAM-D<sub>17</sub>

Nedenfor følger en manual til Hamiltons Depressionsskala (HAM-D<sub>17</sub>).

### 1. Nedsat stemningsleje:

*Dette item dækker såvel den verbale som den nonverbale tilkendegivelse af patientens oplevelse af tristhed, nedtryktthed, modløshed, hjælpeløshed og håbløshed.*

- 0 Ikke til stede.
- 1 Let tendens til at være nedstemt, ilde til mode, i dårligt humør.
- 2 Klarere tegn til nedsat stemningsleje; virker moderat nedtrykt, men virker ikke håbløs.
- 3 Stemningslejet kraftigt nedsat, eventuelt ledsaget af nonverbale tegn (f.eks. gråd). Giver udtryk for håbløshed.
- 4 Stemningslejet meget svært nedsat, med klare tegn til håbløshed eller hjælpeløshed.

### 2. Skyldfølelse og selvbebrejdelser:

*Dette item dækker reduceret selvagtelse med skyldfølelse.*

- 0 Ikke præget af nedsat selv vurdering, manglende selvtillid eller skyldfølelse.
- 1 Føler sig mindreværdig i forhold til familie, venner eller arbejdsfæller med henvisning til det forhold, at han/hun har været til besvær under den aktuelle depressionstilstand.
- 2 Tegn til egentlig skyldfølelse, idet patienten er optaget af forhold fra tiden før den aktuelle depressionstilstand startede (mindre undladelser eller fejl).
- 3 Føler, at den aktuelle depressionstilstand skyldes undladelser eller fejl i fortiden. Kan dog stadig forstandsmæssigt indse, at det næppe er rigtigt.
- 4 Skyldfølelserne, med oplevelsen af, at den aktuelle depressionstilstand er en straf, kan end ikke forstandsmæssigt korrigeres (vrangforestilling).

### 3. Suicidale impulser:

- 0 Ikke til stede.
- 1 Patienten føler, at livet ikke er værd at leve, men har intet dødsønske.
- 2 Patienten ønsker at dø (f.eks. ikke at vågne op næste morgen), men har ingen aktive planer om at berøve sig livet.
- 3 Har usikre, men aktive planer om at berøve sig livet.
- 4 Har sikre planer om at berøve sig livet.

### 4. Indsovningsbesvær:

*Der udspørges om de sidste 3 nætter uafhængigt af indtagelse af sovemedicin.*

- 0 Ikke til stede.
- 1 Har mindst én aften måttet ligge mere end ½ time vågen i sengen, fra det tidspunkt han/hun ønskede at falde i søvn, og indtil søvnen indtraf.
- 2 Har hver aften måttet ligge over ½ time i sengen, fra det tidspunkt han/hun ønskede at falde i søvn.

### 5. Afbrudt søvn:

*Patienten vågner op én eller flere gange mellem midnat og kl. 5 næste morgen. Der udspørges om de sidste 3 nætter uafhængigt af indtagelse af sovemedicin.*

- 0 Ikke til stede.
- 1 Har vågnet op én eller to gange inden for de sidste nætter.
- 2 Har vågnet op hver nat.

## **6. Søvnforstyrrelser, tidlig morgenopvågning:**

*Patienten vågner op før planlagt. Der udspørges om de sidste 3 nætter uafhængigt af indtagelse af sovemedicin.*

- 0 Ikke til stede.
- 1 Er en enkelt gang vågnet op en time eller mere før planlagt.
- 2 Er konstant vågnet op en time eller mere før planlagt.

## **7. Arbejde og interesser:**

- 0 Ingen problemer.
- 1 Let besvær med de sædvanlige dag til dag-aktiviteter (i eller uden for hjemmet).
- 2 Klarere tegn til insufficiens, men stadig af moderat grad.
- 3 Har problemer selv med de mest rutineprægede aktiviteter, som tilmed udføres med stor anstrengelse.
- 4 Ikke i stand til at udføre rutineprægede aktiviteter uden hjælp.

## **8. Psykomotorisk hæmning:**

- 0 Ikke til stede.
- 1 Patientens almindelige motoriske tempo ganske let nedsat.
- 2 Klarere tegn til nedsat motorisk tempo, f.eks. moderat nedsat mimik og bevægelse, eller moderat nedsat taletrang.
- 3 Interviewet forlænget eller besværligt på grund af kortfattet besvarelse.
- 4 Interviewet meget vanskeligt at gennemføre pga. den verbale hæmning og/eller meget nedsatte bevægelsesaktivitet.

## **9. Psykomotorisk agitation:**

- 0 Ikke til stede.
- 1 Let motorisk uro. F.eks. tendens til at sidde noget uroligt eller tendens til at klø sig i hovedet.
- 2 Klarere tegn til motorisk uro med håndriving, moderat sidde-uro, kan dog forblive siddende.
- 3 Patienten må rejse sig op en enkelt gang under interviewet.
- 4 Patienten er så rastløs, at han/hun må rejse sig og gå omkring flere gange under interviewet.

## **10. Angst, psykiske komponenter:**

- 0 Ikke til stede.
- 1 Let tendens til at være bekymret og bange.
- 2 Klarere tegn til psykisk angst; virker moderat bekymret, utryk eller bange, men dog i stand til at kontrollere utrygheden.
- 3 Den psykiske ængstelse og bekymring er så udtalt, at patienten af og til har svært ved at kontrollere sin angst, f.eks. på kanten af panikangst. Påvirker således af og til patientens daglige adfærd.
- 4 Den psykiske angst meget udtalt. Påvirker mere konstant patientens daglige adfærd.

## **11. Angst, somatiske komponenter:**

*Dette item omfatter de fysiologiske eller autonome angstfænomener. Den psykiske anspændthed skal vurderes i item 10.*

- 0 Ikke til stede.
- 1 Let tendens til somatisk angst, f.eks. uro i maven, sved, tremor.
- 2 Klarere tegn til somatisk anspændthed. F.eks. moderat udtalt uro i maven, hjertebanken, sved eller tremor. Påvirker dog ikke patientens daglige adfærd.
- 3 Den somatiske angst så udtalt, at patienten har svært ved at kontrollere denne. Påvirker således af og til patientens daglige adfærd.
- 4 Den somatiske angst meget udtalt; påvirker mere konstant patientens daglige adfærd.

## 12. Gastrointestinale symptomer:

Symptomerne rammer hele mave-tarm-systemet. Mundtørhed, nedsat appetit og træg afføring er blandt de mest hyppige symptomer. Den abdominale uro ("sommerfugle i maven") opfattes som en autonom, somatisk angstmanifestation og skal vurderes i item 11. Oplevelsen af at "maven forsvinder" er en nihilistisk, paranoid hypokondermanifestation og skal vurderes i item 15.

0 Ikke til stede.

1 Let nedsat appetit eller normal fødeindtagelse, men maden smager ikke.

2 Moderat eller svær appetitnedsættelse. Patienten spiser dog stadig, fordi han/hun ved, det er vigtigt.

## 13. Generelle somatiske symptomer:

Dette item omhandler følelsen af træthed, udmattelse, nedsat energiløshed, men også diffuse muskelsmerter, f.eks. i nakke eller skulderåg, ryg eller lemmer.

0 Ikke til stede.

1 Let følelse af træthed, muskelsmerter eller f.eks. hovedpine.

2 Moderat eller svær træthed eller muskelsmerter.

## 14. Seksuelle forstyrrelser:

Dette item omfatter nedsat seksuel lyst eller interesser. Det er ofte vanskeligt at nærme sig, specielt hos ældre patienter.

0 Ingen forstyrrelser.

1 Lette forstyrrelser.

2 Moderate til svære forstyrrelser.

## 15. Hypokondri (somatisering):

0 Ikke til stede.

1 Let optagethed af kroppens funktioner.

2 Klarere tegn til bekymring over den somatiske tilstand. Virker moderat bange for at fejle noget legemligt, somatiserer depressionen, men på et "neurotisk" niveau.

3 Hypokondrien er mere udtalt. Patienten er således overbevist om at fejle noget legemligt (f.eks. cancerfrygt), men kan dog kortvarigt forstandsmæssigt bringes til at forstå, at dette ikke er tilfældet.

4 Hypokondrien så udtalt, at der er tale om en ikke-korrigerbar, paranoid forestilling.

Denne forestilling har ofte et nihilistisk præg: "rådner indvendigt", "maven forsvinder".

## 16. Sygdomsindsigt:

Dette item er kun meningsfuldt at vurdere, hvis interviewer selv mener, at patienten har en depressiv tilstand.

0 Patienten er enig i, at han/hun har en depression eller lignende mental lidelse.

1 Patienten føler sig depressiv, men opfatter ikke dette som en sygdom.

2 Patienten føler sig hverken syg eller stresset.

Der bør i dette tilfælde udspørges om paranoid skyldfølelse (item 2) eller om paranoid hypokondri (item 15).

## 17. Vægttab:

Her bør der så vidt muligt opnås information om legemsvægten målt i kg.

0 Intet vægttab.

1 Vægttab mindre end 2 kg.

2 Vægttab svarende til 2 kg eller mere.

## Appendiks D - Depressionsspørgeskemaet (MDI)

Nedenfor er gengivet scoringsark, scoringsnøgle og scoringsinstruks for Depressionsspørgeskemaet, *Major Depression Inventory* (MDI).

*Nedenstående spørgsmål handler om, hvordan du har haft det gennem de sidste 2 uger. Du bedes sætte kryds i det felt, som bedst svarer til, hvordan du har haft det.*

Hvor stor en del af tiden...		Hele tiden	Det meste af tiden	Lidt over halvdelen af tiden	Lidt under halvdelen af tiden	Lidt af tiden	På intet tidspunkt
1	Har du følt dig trist til mode, ked af det?	5	4	3	2	1	0
2	Har du manglet interesse for dine daglige gøremål?	5	4	3	2	1	0
3	Har du følt, at du manglede energi og kræfter?	5	4	3	2	1	0
4	Har du haft mindre selvtillid?	5	4	3	2	1	0
5	Har du haft dårlig samvittighed eller skyldfølelse?	5	4	3	2	1	0
6	Har du følt, at livet ikke var værd at leve?	5	4	3	2	1	0
7	Har du haft besvær med at koncentrere dig, f.eks. at læse avis eller følge med i fjernsyn?	5	4	3	2	1	0
8 a	Har du følt dig rastløs?	5	4	3	2	1	0
8 b	Har du følt dig mere stille?	5	4	3	2	1	0
9	Har du haft besvær med at sove om natten?	5	4	3	2	1	0
10 a	Har du haft nedsat appetit?	5	4	3	2	1	0
10 b	Har du haft øget appetit?	5	4	3	2	1	0

## Scoringnøgle til Depressionsspørgeskemaet (MDI)

Trekanten øverst og nederst angiver den diagnostiske demarkationslinje. Nederst anføres totalscore for de 10 *items*.

Hvor stor en del af tiden...			Hele tiden	Det meste af tiden	Lidt over halvdelen af tiden	Lidt under halvdelen af tiden	Lidt af tiden	På intet tidspunkt	
Kernesymptomer	1	Har du følt dig trist til mode, ked af det?	5	4	3	2	1	0	
	2	Har du manglet interesse for dine daglige gøremål?	5	4	3	2	1	0	
	3	Har du følt, at du manglede energi og kræfter?	5	4	3	2	1	0	
Ledsagesymptomer	4	Har du haft mindre selvtillid?	5	4	3	2	1	0	
	5	Har du haft dårlig samvittighed eller skyldfølelse?	5	4	3	2	1	0	
	6	Har du følt, at livet ikke var værd at leve?	5	4	3	2	1	0	
	7	Har du haft besvær med at koncentrere dig, f.eks. at læse avis eller følge med i fjernsyn?	5	4	3	2	1	0	
	Højeste score	8 a	Har du følt dig rastløs?	5	4	3	2	1	0
		8 b	Har du følt dig mere stille?	5	4	3	2	1	0
	9	Har du haft besvær med at sove om natten?	5	4	3	2	1	0	
	Højeste score	10 a	Har du haft nedsat appetit?	5	4	3	2	1	0
		10 b	Har du haft øget appetit?	5	4	3	2	1	0

MDI-totalscore (*item 1-10*): \_\_\_\_\_

## Scoringsinstruks til Depressionsspørgeskemaet (MDI)

Skemaet inkluderer de 10 symptomer, som indgår i WHO's afgrænsning af depression. WHO benytter de sidste 2 uger som det tidsrum, hvor det skal vurderes, om de enkelte symptomer har været til stede over halvdelen af tiden. Da disse symptomer helt overvejende er subjektive oplevelser, er det naturligt at bede patienten om at udfylde det A4-ark, hvor skemaet er angivet, således at patienten nemt kan sætte et kryds ud for hvert af symptomerne. Jo højere talværdi mellem 0 og 5, der afkrydses, jo mere konstant har det pågældende symptom været til stede. Husk at få navn og dato påført skemaet.

Patientens udfyldte skema aflæses vha. den vedhæftede scoringsnøgle. MDI, som står for *Major Depression Inventory*, har en dobbeltfunktion, idet det både kan anvendes A) som et sværhedsgradsinstrument på samme måde som Hamiltons Depressionssskala og B) som et diagnoseredskab.

- A) Benyttes MDI som en *rating scale* på samme måde som fx Hamiltons Depressionssskala, er det summen af de 10 spørgsmål, som angiver sværhedsgraden af depression. For *item* 8 og 10, hvor der er to svarkategorier, a) og b), vælger man det, der har den højeste score. Den teoretiske sumscore går derfor fra 0 (ingen depression) til 50 (maksimal depression).

*Let depression:* MDI-totalscore på 21-25

*Moderat depression:* MDI-totalscore på 26-30

*Svær depression:* MDI-totalscore på 31 eller derover

- B) Benyttes MDI som et diagnoseinstrument, benytter man den lodrette linje, som er angivet på skemaet (den diagnostiske demarkationslinje). For de tre øverste *items*, som afspejler kernesymptomerne i ICD-10's depressionsdiagnose, forlanges det, at de gennem de sidste 2 uger skal have været til stede det meste af tiden. For ledsagesymptomerne, som findes i de resterende syv MDI-*items*, forlanges det, at de skal have været til stede gennem de sidste 2 uger i over halvdelen af tiden.

**ICD-10-algoritmen** bruges herefter således:

*Let depression:* 2 kernesymptomer og 2 ledsagesymptomer

*Moderat depression:* 2 kernesymptomer og 4 ledsagesymptomer

*Svær depression:* 3 kernesymptomer og 5 ledsagesymptomer

MDI kan også anvendes til at stille DSM-IV's *major depression*-diagnose. Ifølge DSM-IV opereres der kun med 9 symptomer, idet *item* 4 i DSM-IV er inkluderet i *item* 5. Derfor benytter man dét af de to *items*, der har den højeste score.

**Algoritmen for DSM-IV** er herefter, at 5 af de 9 symptomer skal være til stede, heraf 1 af de 2 første *items*, som ifølge DSM-IV er kernesymptomer.



## Appendiks E - WHO-5 Trivselsindeks (1999-version)

Herunder er angivet WHO-5 Trivselsindeks (1999-version).

Sæt venligst ved hvert af de 5 udsagn et kryds i det felt, som kommer tættest på, hvordan du har følt dig i de seneste to uger. Bemærk, at et højere tal står for bedre trivsel.

### Eksempel:

Hvis du har følt dig *glad og i godt humør* i **lidt mere end halvdelen af tiden** i de sidste to uger, så sæt krydset i feltet med 3-tallet i udsagn 1.

I de sidste 2 uger...		Hele tiden	Det meste af tiden	Lidt mere end halvdelen af tiden	Lidt mindre end halvdelen af tiden	Lidt af tiden	På intet tidspunkt
1	... har jeg været glad og i godt humør	5	4	3	2	1	0
2	... har jeg følt mig rolig og afslappet	5	4	3	2	1	0
3	... har jeg følt mig aktiv og energisk	5	4	3	2	1	0
4	... er jeg vågnet frisk og udhvilet	5	4	3	2	1	0
5	... har min dagligdag været fyldt med ting, der interesserer mig	5	4	3	2	1	0

### Pointberegning:

For at beregne dit pointtal skal du lægge tallene i de afkrydsede felter sammen og gange summen med fire. Du får nu et tal mellem 0 og 100. Jo flere points, jo højere trivsel. Hvis dit tal er 50 eller mindre, er du i en risikozone for stress eller depression.

Score: \_\_\_\_\_

## Fortolkning af WHO-5 Trivselsindeks (1999-version)

Det anbefales at bruge Depressionsspørgeskemaet, *Major Depression Inventory* (MDI), hvis råscoren ligger under 13, eller hvis patienten har afkrydset 1 eller 0 på et enkelt *item*. En score under 13 indikerer dårlig trivsel, og man bør undersøge, om der er tale om depression.

### **Ændringer:**

For at se, om der sker ændringer i patientens trivsel, går man ud fra en procentvis ændring af scoren. En forskel på 10 % indikerer således en signifikant ændring.

Formålet med referenceprogrammet for unipolar depression hos voksne er at sammenfatte og stille den seneste faglige viden/evidens og erfaring til rådighed for sundhedsvæsenet. Referenceprogrammet indeholder anbefalinger for indsatsen over for voksne med unipolar depression inden for områderne:

- opsporing og diagnostik
- farmakologisk behandling
- psykoterapeutisk behandling
- kombineret farmakologisk og psykoterapeutisk behandling
- andre behandlingsformer

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Telefon 72 22 74 00  
[www.sst.dk](http://www.sst.dk)