

Vanskeligt behandlelig depression

National klinisk retningslinje



Kontaktperson

Professor Poul Videbech, sekretær Line Fønss
Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning, Psykiatrisk Center Glostrup, Nordstjernevej 41, 2600 Glostrup
rhp-fp-forskg2@regionh.dk

<http://www.psykiatri-regionh.dk/cndr/Sider/default.aspx>

Sponsorer / Finansiering

De nationale kliniske retningslinjer (NKR) er udarbejdet med midler bevilliget under Finansloven 2017 til udarbejdelse af NKR i perioden 2017-2020.

Ansvarsfraskrivelse

De nationale kliniske retningslinjer (NKR) er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. De NKR kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De NKR er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. De NKR er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den vurderes af behandleren at den passer bedre til patientens situation.

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning.....	7
2 - Indledning.....	9
3 - PICO 1: Højfrekvent repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS)	12
4 - PICO 2: Intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin.....	18
5 - PICO 3: Lysterapi	24
6 - PICO 4: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP).....	29
7 - PICO 5: Psykoterapi målrettet rumination.....	34
8 - PICO 6: Kognitiv remediering.....	39
9 - Baggrund	43
10 - Implementering.....	44
11 - Opdatering og videre forskning	45
12 - Beskrivelse af anvendt metode.....	46
13 - Fokuserede spørgsmål	47
14 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	48
15 - Søgebeskrivelse og evidensvurderinger.....	50
16 - Arbejdsgruppen og styregruppen.....	51
17 - Forkortelser og begreber	52
Referencer	54

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - PICO 1: Højfrekvent repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS)

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde rTMS til patienter med vanskeligt behandlelig depression som tillæg til anden antidepressiv behandling.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

- Patienter bør henvises efter vurdering af/i samråd med speciallæge i psykiatri.
- Ved henvisning skal patienter vurderes mht. følgende kontraindikationer: kardial pacemaker, indopererede metaldele i hjernen, hovedet, eller brysthulen, en organisk hjernelidelse, epilepsi eller familiær forekomst af epilepsi blandt søskende eller forældre.
- Af hensyn til en svag risiko for at udløse et epileptisk krampeanfald bør der være umiddelbar adgang til relevante antiepileptiske lægemidler.
- Det forudsættes, at den ansvarlige behandler er bekendt med relevante guidelines for anvendelse af denne behandlingsmetode.
- Den optimale behandlingsvarighed er ikke fastlagt. De inkluderede studier omfatter 10 til 30 sessioner af 15-30 min. varighed administreret dagligt.
- Patienter, der under behandlingen oplever muskeltrækninger og smerter som meget generende, skal revurderes af den behandlende læge mhp. stillingtagen til, om behandlingen skal fortsætte.

4 - PICO 2: Intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin

Svag Anbefaling Mod

Anvend ikke intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin rutinemæssigt som tillæg til anden antidepressiv behandling til patienter med vanskeligt behandlelig depression. Den gavnlige effekt er kortvarig og usikker. Bivirkningerne er betydelige, og langsigtede effekter samt risikoen for misbrug er ukendte.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

- Subanæstetiske doser af intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin er ikke godkendt til behandling af depression i EU. Dermed er der tale om off-label anvendelse.
- Behandlingen kan evt. overvejes til forpinte, akut selvmordstruede patienter, som ikke ønsker eller ikke har haft effekt af andre behandlingstiltag, herunder ECT.
- Behandling bør i givet fald kun iværksættes efter grundig vurdering af en speciallæge i psykiatri mht. kontraindikationer, herunder tidligere misbrug.
- Behandlingen bør i givet fald finde sted på et hospital og skal nøje monitoreres anæstesiologisk.

5 - PICO 3: Lysterapi

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at tilbyde lysterapi til patienter med vanskeligt behandlelig depression som tillæg til anden antidepressiv behandling.

'God praksis' anbefaling er baseret på arbejdsgruppens konsensus. Der er ikke tale om en evidens-baseret anbefaling, da evidensgrundlaget er utilstrækkeligt til denne patientgruppe.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

Patienter bør kontakte egen læge/psykiater før behandlingsstart og kan med fordel informeres om følgende:

- Lysbehandlingen virker gennem øjnene, men det er ikke nødvendigt at se direkte ind i lyset. Patienten kan fx læse eller bruge iPad/mobil på bordet, hvorved lyset reflekteres op i øjnene. Almindelige briller kan anvendes, men ikke solbriller.
- Lysbehandlingen bør tages om morgenen med en varighed på 20-60 min. Man skal være obs. på, at aftenbehandling kan udløse søvnproblemer.
- Generelt anbefales lysbehandling så længe der er depressionssymptomer, også om sommeren. Ved manglende effekt efter 4-6 uger kan behandlingen seponeres.
- Afstanden fra lyslampen til øjnene afhænger af lampetypen, men er oftest mellem 20 og 40 cm. (følg vejledningen på lampen). Den anbefalede lysstyrke er 10.000 lux målt ved hornhinden.
- Bivirkningerne er oftest milde og forbigående. Hyppigst er der tale om hovedpine, irritabilitet eller kvalme, som indikerer reduktion af den daglige behandlingstid. I meget sjældne tilfælde kan patienten udvikle agitation/mani, som indikerer seponering af behandlingen og lægekontakt.
- Ved symptomer fra øjnene bør behandlingen afbrydes.
- Lysbehandling er primært beregnet til mennesker uden øjensygdomme.

6 - PICO 4: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde CBASP til patienter med vanskeligt behandlelig depression som tillæg til anden antidepressiv behandling.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

- CBASP bør først og fremmest tilbydes patienter, der ønsker at arbejde psykoterapeutisk med sociale færdigheder og problemer med interpersonel kommunikation.
- En svær depressiv tilstand kan medføre omfattende kognitive vanskeligheder, og dette kan forhindre patienten i at få den fulde udbytte af CBASP.
- CBASP bør tilbydes af en behandler, der er trænet i metoden, og som modtager supervision i denne metode.
- Studierne inkluderet i NKR omfattede mellem 16 og 24 CBASP-sessioner.
- CBASP kan tilbydes både som individuel- og gruppeterapi.
- CBASP er ikke en udbredt psykoterapiform i Danmark. Kendskabet til CBASP blandt både behandlere og patienter er sandsynligvis lav. Adgangen til behandlingen forventes derfor for nuværende at være begrænset.

7 - PICO 5: Psykoterapi målrettet rumination

Svag Anbefaling Mod

Anvend ikke psykoterapi målrettet rumination som tillæg til antidepressiv behandling rutinemæssigt til patienter med vanskeligt behandlelig depression, da den gavnlige effekt er usikker, og det forventelige ressourceforbrug vil overstige fordelene.

Det skal bemærkes, at der findes et enkelt studie med en vis effekt ift. depressive symptomer, hvilket dog ikke er tilstrækkeligt til at anbefale interventionen, idet interventionen er forbundet med et betydeligt ressourceforbrug. Derudover vil patienten ikke kunne deltage i anden relevant og evidensbaseret behandling. Interventionen kan tænkes at have særlig relevans i de tilfælde, hvor patienten har høj grad af rumination, men dette er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

8 - PICO 6: Kognitiv remediering

Svag Anbefaling Mod

Anvend ikke kognitiv remediering som tillæg til antidepressiv behandling rutinemæssigt til patienter med vanskeligt behandlelig depression, da den gavnlige effekt er usikker, og det forventelige ressourceforbrug vil overstige fordelene.

Der skal bemærkes, at emnet er utilstrækkelig belyst og baseret på et enkelt lille studie med alvorlige metodologiske begrænsninger.

9 - Baggrund

10 - Implementering

11 - Opdatering og videre forskning

12 - Beskrivelse af anvendt metode

13 - Fokuserede spørgsmål

14 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

15 - Søgebeskrivelse og evidensvurderinger

16 - Arbejdsgruppen og styregruppen

17 - Forkortelser og begreber

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention.

Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaserede er stærke eller svage.

Se Sundhedsstyrelsens [Metodehåndbog](#) side 51-53.

2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen.

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens.

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Arbejdsgruppen er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat: Arbejdsgruppen er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav: Arbejdsgruppen har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav: Arbejdsgruppen har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet ift. hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedr. behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på [GRADE](#) (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel [G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 \(2013\) 50-54.](#)

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [Metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2 - Indledning

Indledende bemærkninger

- Denne Nationale Kliniske Retningslinje (NKR) består af seks udvalgte nedslagspunkter og er derfor ikke et referenceprogram for, hvordan man bør udrede og behandle en patient med vanskeligt behandlelig depression (jf. Sundhedsstyrelsens [Metodehåndbog](#), side 7-9).
- Behandlerne bør således følge de vanlige retningslinjer for behandling af depression og anvende de behandlingstiltag, som skønnes at være bedst for patienten.
- Denne NKR er faglig rådgivning, som ikke er juridisk bindende. Det er det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for valget af den passende behandling (Sundhedsstyrelsens [Metodehåndbog](#), side 9).
- Som udgangspunkt forventes retningslinjen at blive opdateret tre år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Formål

Formålet med denne NKR er at afdække både evidensgrundlaget for effekten, og behovet for forskning i de seks udvalgte interventioner til behandling af patienter med vanskeligt behandlelig depression. Disse interventioner kendetegnes bl.a. ved, at:

- Evidensgrundlaget for deres effekt er usikkert eller ukendt.
- De er ikke veletablerede i klinisk praksis i Danmark.
- Der er betydelig forskel i deres anvendelse på tværs af landet.
- Der er modstridende videnskabelige resultater for effekten af disse interventioner.

Retningslinjen har ikke til formål, at:

- Undersøge effekten af interventioner med veldokumenteret behandlingseffekt, som fx Elektrokonvulsiv Terapi (ECT), Litium, Marplan (isocarboxazid), Triiodothyronin, Kognitiv adfærdsterapi (KAT) m.fl.
- Undersøge effekten af augmentation eller kombination af flere lægemidler, som fx et tillæg af 2. generations antipsykotika (fx quetiapin, olanzapin), et tillæg af psykostimulerende lægemidler (fx methylphenidat, modafinil), kombination af antidepressiva (venlafaksin og mirtazapin) m.fl.
- Vejlede om det samlede patientforløb.

Emneafgrænsning

Arbejdsgruppens prioritering af interventionerne skyldes flere forhold. For det første responderer en del af patienterne ikke på de ovenstående veldokumenterede psykoterapeutiske og medicinske tiltag samt ECT. Dertil kommer der, at mange patienter kun responderer partielt på behandlingerne, og nogle har uacceptable bivirkninger. For det andet har en del af patienterne typisk været igennem flere forsøg på behandling med medicin uden succes. Disse patienter kan være tilbageholdende med at prøve endnu en medicinsk behandling, men de vil muligvis være tilbøjelige til at prøve andre tiltag, hvis der er god dokumentation for deres effekt. For det tredje var arbejdsgruppen begrænset af kun at kunne undersøge 5-6 interventioner (fokuserede spørgsmål, se nedenfor). Arbejdsgruppen har derfor valgt at undersøge effekten af andre behandlingsmodaliteter, således at man har forskellige, og ikke kun medicinske behandlingstilbud til så mange patienter som muligt. Arbejdsgruppen har diskuteret et stort antal behandlingstiltag, som kan overvejes og tages i anvendelse over for den nævnte patientgruppe. De vigtigste årsager til valget af netop de seks undersøgte interventioner er:

- Den ikke-invasive hjernestimuleringsteknik og lysterapien blev valgt for at kunne tilbyde behandling til de patienter, som er tilbageholdende over for yderligere medicinske tiltag.
- De specielle psykoterapeutiske tiltag blev udvalgt for at adressere problemstillinger som fx manglende sociale færdigheder, rumination og kognitive vanskeligheder, der ofte er til stede i patientgruppen.
- Intravenøs ketamin blev udvalgt, idet den, i modsætning til andre medicinske tiltag, formodedes at have en hurtigt indsættende antidepressiv effekt.

Gennemgang af diagnosen, komorbiditet, og tidligere behandlingsforsøg

Det skal understreges, at validering af diagnosen har en afgørende betydning for det videre forløb. Forudsætning for at betragte patienten som behandlingsresistent er, at en grundig udredning er foretaget. Hovedårsagen til udredningen er at udelukke, at der er tale om pseudoresistens. Som nævnt ovenfor er en detaljeret omtale af udredningen ikke formålet med denne NKR, men de vigtigste punkter er angivet nedenfor:

- Opfylder patienten kriterierne for en depressiv episode?
- Kunne det være en sorgreaktion?
- Kan der være tale om en bipolar lidelse?
- Kan det dreje sig om en depression-lignende tilstand, som er sekundær til andre sygdomme, fx demens, skizofreni, angst, eller personlighedsforstyrrelse?
- Kan tilstanden være udløst af misbrug af alkohol eller andre psykoaktive stoffer?
- Kunne der være tale om en overset somatisk sygdom, fx stofskiftesygdom?
- Anvender patienten medicin, der kan fremkalde depressive symptomer, fx binyrebarkhormon?

- Har patienten været behandlet med en tilstrækkelig dosis og i tilstrækkelig tid?
- Indtager patienten sin antidepressive medicin som ordineret?
- Kan der være tale om en interaktion mellem den antidepressive behandling og andre lægemidler?
- Er måling af serum koncentration af det antidepressive lægemiddel foretaget (hvis relevant)?

Det skal bemærkes, at i den gennemgåede litteratur er *behandlingsresistens* defineret som en manglende respons på mindst to antidepressive præparater fra to forskellige klasser givet i tilstrækkelig dosering og i tilstrækkelig tid. Studierne rapporterer således ikke, hvorvidt patienterne har været udredt for de ovenstående årsager til pseudoresistens. Dette er et generelt problem i fortolkning af den foreliggende evidens.

Vanskeligt behandlelig depression

Når arbejdsgruppen har valgt at bruge begrebet 'Vanskelig behandlelig depression' skyldes det dels, at der bruges forskellige betegnelser og definitioner i litteraturen, dels at vi ville undgå at kalde retningslinjen "Behandling af behandlingsrefraktære depressioner", som er et selvmodsigende udtryk. Derudover kan ordet 'behandlingsrefraktær' sende et signal om, at yderligere behandling er futile. Begrebet 'vanskeligt behandlelig' skal således signalere, at behandling er mere kompliceret, men at man stadigvæk kan gøre noget for patienten.

Afgrænsning af patientgruppe

Patientgruppen i denne NKR er afgrænset til voksne patienter med moderat til svær episode af vanskeligt behandlelig unipolar depression. Det kan dreje sig om enkeltepisode eller recidiverende depressioner hos både ambulante såvel som indlagte patienter, hvoraf mange vil have psykiatrisk eller somatisk komorbiditet. Patienter med vanskeligt behandlelig depression er her operationelt defineret som: patienter med fortsat sygdom på trods af behandling med to forskellige klasser af antidepressiv medicin givet i tilstrækkelig dosering og i mindst fire uger, eller patienter, som har haft depression i to eller flere år uanset behandling. Det skal nævnes her, at hvis patienter med dystymi eller bipolar lidelse overstiger 10% af den undersøgte population i de udvalgte studier, medfører det nedgradering i tiltroen til et effektestimater (GRADE).

Målgruppe

Målgruppen for retningslinjen er sundhedspersoner, som udreder, diagnosticerer, plejer og behandler mennesker med depression, dvs. læger, psykologer, sygeplejersker, social- og sundhedsassistenter, ergoterapeuter og fysioterapeuter m.fl. Retningslinjen kan desuden tjene til information for andre involverede parter, herunder personer med depression og deres pårørende samt beslutningstagere i det regionale psykiatriske behandlingssystem.

Følgende seks fokuserede spørgsmål er undersøgt:

- Bør patienter med vanskeligt behandlelig depression behandles med unilateral højfrekvent repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) versus Treatment As Usual (TAU) eller placebo?
- Bør patienter med vanskeligt behandlelig depression behandles med intravenøs ketamin/intravenøs esketamin (evt. intranasal esketamin) versus TAU eller placebo?
- Bør patienter med vanskeligt behandlelig depression behandles med lysterapi versus TAU eller placebo?
- Bør patienter med vanskeligt behandlelig depression behandles med Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) versus TAU eller placebo?
- Bør patienter med vanskeligt behandlelig depression behandles med psykoterapi målrettet rumination versus TAU eller placebo?
- Bør patienter med vanskeligt behandlelig depression behandles med kognitiv remediering versus TAU eller placebo?

Outcomes

Til at vurdere effekten af de undersøgte behandlingsformer har arbejdsgruppen udvalgt centrale outcomes (udfald), der er opdelt i to typer: *kritiske* og *vigtige*. Ved formulering af anbefalingerne har arbejdsgruppen lagt særlig vægt på de kritiske outcomes. Nedenfor angives de outcomes, der er fælles for alle seks undersøgte interventioner. Hvis det skønnedes relevant, blev andre intervention-specifikke outcomes også belyst.

De kritiske outcomes:

- Remission efter endt behandling
- Funktionsniveau efter endt behandling
- Indlæggelse
- Selvmordsforsøg

De vigtige outcomes:

- Respons efter endt behandling
- Depressive symptomer efter endt behandling
- Livskvalitet efter endt behandling

- Remission ved længste follow-up (mindst seks måneder)
- Depressive symptomer ved længste follow-up (mindst seks måneder)
- Frafald efter endt behandling
- Øvrige bivirkninger efter endt behandling

Patientperspektivet

Der har deltaget en repræsentant for Depressionsforeningen i arbejdet, og de relevante patientforeninger har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje, jf. kapitel 16.

3 - PICO 1: Højfrekvent repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS)

Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) er en ikke-invasiv hjernestimuleringsteknik, der muliggør modulering af aktiviteten af lokale neurale populationer og beslægtede neurale netværk. De to mest undersøgte behandlingsmodaliteter er højfrekvent rTMS administreret overfor den venstre præfrontale cortex og lavfrekvent rTMS administreret overfor den højre præfrontale cortex. Der er efterhånden kommet et stort antal undersøgelser af effekten af rTMS på depression [24], og teknikken er bl.a. godkendt af den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) på denne indikation. Idet der *a priori* er tvivl om effekten af behandlingen på patienter med vanskeligt behandlelig depression, ønsker arbejdsgruppen at undersøge dette nøjere. Især er det vigtigt at få afklaret, om potentielle gavnlige effekter overstiger bivirkninger som krampes, smerter, trækninger i ansigtsmuskulaturen og hovedpine.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde rTMS til patienter med vanskeligt behandlelig depression som tillæg til anden antidepressiv behandling.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

- Patienter bør henvises efter vurdering af/i samråd med speciallæge i psykiatri.
- Ved henvisning skal patienter vurderes mht. følgende kontraindikationer: kardial pacemaker, indopererede metaldele i hjernen, hovedet, eller brysthulen, en organisk hjernelidelse, epilepsi eller familiær forekomst af epilepsi blandt søskende eller forældre.
- Af hensyn til en svag risiko for at udløse et epileptisk krampeanfald bør der være umiddelbar adgang til relevante antiepileptiske lægemidler.
- Det forudsættes, at den ansvarlige behandler er bekendt med relevante guidelines for anvendelse af denne behandlingsmetode.
- Den optimale behandlingsvarighed er ikke fastlagt. De inkluderede studier omfatter 10 til 30 sessioner af 15-30 min. varighed administreret dagligt.
- Patienter, der under behandlingen oplever muskeltrækninger og smerter som meget generende, skal revurderes af den behandlende læge mhp. stillingtagen til, om behandlingen skal fortsætte.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

De inkluderede studier viser, at den højfrekvente unilaterale rTMS har en moderat antidepressiv effekt på patienter med vanskeligt behandlelig depression. Studierne har dog ikke belyst, hvorvidt rTMS påvirker patienternes funktionsniveau, og arbejdsgruppen er derfor usikker på, hvorvidt interventionen har en væsentlig effekt på dette outcome. Studierne har heller ikke belyst langtidseffekter af rTMS.

Bivirkningerne begrænser sig til forbigående gener i form af sammentrækninger i ansigtsmuskulaturen, smerter svarende til det sted, der stimuleres, samt hovedpine. Der er ikke evidens for, at interventionen øger risiko for krampeanfald i betydelig grad. Studierne tyder på, at behandlingen overordnet tolereres godt, hvilket underbygges af at der ikke ses nogen forskel i frafald mellem rTMS behandlede patienter og sham-gruppen. Selvom studierne ikke har svaret på, om rTMS øger risiko for alvorlige hændelser som selvmordsforsøg eller indlæggelse, forventer arbejdsgruppen ikke, at interventionen øger denne risiko i væsentlig grad.

Samlet set vurderes det, at forholdet mellem de potentielle fordele og bivirkningsprofil er gunstigt for patienter.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Evidensen hviler på én systematisk oversigtsartikel med i alt 19 inkluderede randomiserede kontrollerede forsøg med i alt 1113 deltagere, hvoraf 581 er i rTMS-gruppen, og 532 er i sham-gruppen. Antallet af studier og deltagere, der danner evidensgrundlaget for hvert enkelt outcome, er angivet i den nedenstående evidensprofil under 'Resultater og målinger'.

Overordnet er tiltroen til evidensen moderat.

Styrker:

- Hovedparten af studierne er gennemført i et helt eller delvist dobbeltblindt design.

- Frafaldet er lavt i de fleste af studierne.

Svagheder:

- Der er en vis risiko for bias pga. manglende skjult randomisering (engelsk: allocation concealment) og ufuldstændig blinding i en del af studierne.
- En del af studierne omfatter små populationer.
- Studierne har en kort follow-up tid.
- 3 ud af 19 inkluderede studier definerer behandlingsresistens som en utilstrækkelig effekt af kun et antidepressivt lægemiddel.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen forventer, at nogle patienter vil vælge denne behandlingsform som følge af en evidens-baseret gunstig effekt og relativt skånsom bivirkningsprofil. Flere af disse patienter har formentlig forsøgt behandling med både medicin og psykoterapi uden at opleve en tilstrækkelig effekt. Disse patienter har måske været tilbudt ECT, men er tilbageholdende med dette pga. bivirkninger i form af bl.a. forbigående hukommelsesproblemer. Disse patienter vil sandsynligvis betragte muligheden for rTMS som et attraktivt behandlingstilbud.

Nogle patienter vil muligvis betragte rTMS som mere indgribende end medicinsk behandling, dels fordi rTMS er en hjernestimulationsteknik, og dels fordi den kræver daglige behandlinger i mindst to uger.

Samlet set er arbejdsgruppen usikker på, om der vil være betydelig variation i patientpræferencer.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

- Denne NKR forholder sig alene til højfrekvent rTMS af venstre præfrontale cortex. Det systematiske oversigtsarbejde, som danner grundlag for retningslinjen, omfatter imidlertid et enkelt randomiseret kontrolleret forsøg [22], som sammenligner den antidepressive effekt af lavfrekvent rTMS givet over den højre præfrontale cortex mod placebo. Dette studie, der er gennemført i et dobbeltblindt design med brug af blindspole (dvs. med lav risiko for bias), viser, at lavfrekvent rTMS af højre præfrontale cortex har en antidepressiv effekt udtrykt i remission og respons på niveau med højfrekvent rTMS. Samtidig har lavfrekvent rTMS en mere skånsom bivirkningsprofil.
- Det er en fordel, at rTMS ikke kræver generel anæstesi, og at den kan gennemføres ambulant. Til gengæld kan kravet om daglige behandlinger blive en udfordring især for patienter, der bor langt fra behandlingsstedet.
- rTMS kræver, at der investeres i et eller flere behandlingsapparaturer (afhængig af antallet af patienter) med en pris på 350-400.000 kr. Dertil kommer der driftsomkostninger (dvs. en eller flere behandlere, der er oplært i at håndtere apparaturet).

Rationale

Arbejdsgruppen har i sin anbefaling af rTMS til patientgruppen lagt vægt på et gunstigt forhold mellem potentielle fordele ift. bivirkninger og en moderat kvalitet af evidensen. Anbefalingens styrke er svag af flere årsager. For det første er flere outcomes, der er kritiske for formulering af denne anbefaling, ikke blevet belyst i de inkluderede studier. Det drejer sig om 'funktionsniveauet efter endt behandling' og risiko for alvorlige hændelser som selvmordsforsøg eller indlæggelse. For det andet er arbejdsgruppen usikker på, om de fleste patienter vil være interesserede i denne behandlingsmodalitet. For det tredje kræver interventionen daglige stimulationer i mindst to uger, hvilket kan være udfordring for nogle patienter.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med vanskeligt behandlelig depression og aktuell moderat til svær depressiv episode
- Intervention:** Unilateral højfrekvent repetitiv transkraniel magnetisk stimulation
- Sammenligning:** Sham (rTMS-stimulationsspole uden aktiv stimulation).

Sammenfatning

Effektivitet

De inkluderede studier viser, at der er evidens for, at unilateral højfrekvent rTMS øger chancen for at opnå remission hos patienter med vanskeligt behandlelig depression (Number needed to treat = 11). Flere patienter behandlet med rTMS responderer på behandlingen sammenlignet med sham-gruppen (Number needed to treat = 8). Interventionen reducerer også depressive symptomer i nogen grad.

Det skal bemærkes, at de gunstige effekter af rTMS hovedsageligt er drevet af studier, som anvender rTMS som tillæg til den vanlige antidepressive behandling (14 ud af 19 studier). Effektstørrelsen af rTMS for patienter uden antidepressiv behandling er mindre (5 ud af 19 studier).

Ingen af de inkluderede studier har opgjort effekten af rTMS på 'Funktionsniveau efter endt behandling'. Derfor er arbejdsgruppen usikker på effekten af interventionen på dette outcome.

Tolerabilitet

Overordnet tolereres behandlingen godt af patienterne. Der er ingen signifikant forskel i frafald mellem intervention- og sham-gruppen. Der er ingen evidens for, at unilateral højfrekvent rTMS øger risiko for krampeanfald. Dog oplever flere patienter behandlet med rTMS sammenlignet med sham-gruppen bivirkninger i form af sammentrækninger i ansigtsmuskulaturen (Number needed to harm = 9). Der er også tendens til, at flere patienter behandlet med rTMS oplever smerter ved det sted, hvor der stimuleres samt hovedpine, men disse resultater er ikke statistisk signifikante.

Risikoen for alvorlige hændelser som indlæggelse og selvmordsforsøg er ikke blevet belyst i de inkluderede studier. Derfor forventer arbejdsgruppen ikke, at interventionen øger risikoen for disse outcomes i betydelig grad.

Tiltroen til evidensen

Tiltroen til disse resultater er vurderet moderat efter GRADE-metoden.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Sham (rTMS-spole uden aktiv stimulation)	unilateral højfrekvent rTMS		
Remission (Remission) Efter endt behandling 9 Kritisk	Relative risiko 2.33 (CI 95% 1.52 - 3.58) Baseret på data fra 892 patienter i 11 studier. ¹ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskæl: 81 mere per 1.000 (CI 95% 32 mere - 157 mere)	142 per 1.000	Moderat Pga. risiko for bias	Unilateral højfrekvent rTMS øger sandsynligvis chancen for at opnå remission i nogen grad.
Respons (Response) Efter endt behandling 6 Vigtig	Relative risiko 2 (CI 95% 1.26 - 3.19) Baseret på data fra 1,052 patienter i 16 studier. ² (Randomiserede studier)	112 per 1.000 Forskæl: 112 mere per 1.000 (CI 95% 29 mere - 245 mere)	224 per 1.000	Moderat Pga. risiko for bias ³	Unilateral højfrekvent rTMS øger sandsynligvis chancen for at opnå respons i nogen grad.
Sammentrækninger i	Relative risiko 2.02 (CI 95% 1.01 - 4.04) Baseret på data fra	118	238	Moderat Pga. upræcist effektestimater og	Unilateral højfrekvent rTMS øger sandsynligvis risiko for

ansigtsmuskulaturen (Contractions in the facial muscles) Efter endt behandling 6 Vigtig	457 patienter i 5 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel: 120 mere per 1.000 (CI 95% 1 mere - 359 mere)	per 1.000	risiko for bias	sammenrækninger/ smerter i ansigtsmuskulaturen i en vis grad.
Frafald (Dropout) Efter endt behandling 6 Vigtig	Relative risiko 1.11 (CI 95% 0.71 - 1.76) Baseret på data fra 1,040 patienter i 14 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	71 per 1.000 Forskel: 8 mere per 1.000 (CI 95% 21 færre - 54 mere)	79 per 1.000	Moderat Pga. retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier og risiko for bias	Unilateral højfrekvent rTMS påvirker sandsynligvis ikke frafald i betydelig grad.
Krampeanfald (Seizures) Efter endt behandling 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.01 - 8.13) Baseret på data fra 767 patienter i 8 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	3 per 1.000 Forskel: 2 færre per 1.000 (CI 95% 3 færre - 21 mere)	1 per 1.000	Moderat Pga. upræcist konfidensinterval og risiko for bias	Unilateral højfrekvent rTMS påvirker sandsynligvis ikke risiko for krampeanfald i betydelig grad.
Hovedpine (Headache) Efter endt behandling 6 Vigtig	Relative risiko 1.33 (CI 95% 0.89 - 1.97) Baseret på data fra 245 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	242 per 1.000 Forskel: 80 mere per 1.000 (CI 95% 27 færre - 235 mere)	322 per 1.000	Moderat Pga. risiko for bias og data fra kun tre studier	Unilateral højfrekvent rTMS øger sandsynligvis risiko for hovedpine i en vis grad.
Funktionsniveau (Level of functioning) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Det er usikkert, hvorvidt unilateral højfrekvent rTMS vil medføre væsentlig ændring i funktionsniveauet efter endt behandling.
Indlæggelse (Hospitalization) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at unilateral højfrekvent rTMS påvirker risiko for indlæggelse i betydelig grad.
Selvmodsforsøg (Suicidal attempt) Efter endt behandling					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at unilateral højfrekvent rTMS øger

9 Kritisk				risiko for selvmordsforsøg som alvorlig bivirkning til behandlingen.
Remission (Remission) Ved længste follow-up (mindst 6 måneder)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) Efter endt behandling	⁸ (Randomiserede studier) Opfølgningstid Endt behandling		Forskel: SMD 0.5 højere (CI 95% 0.28 højere - 0.73 højere)	Moderat Pga. risiko for bias ⁹ Unilateral højfrekvent rTMS nedsætter sandsynligvis depressive symptomer i nogen grad.
6 Vigtig				
Livskvalitet (Quality of life) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) Ved længste follow-up (mindst 6 måneder)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Øvrige bivirkninger (Other side-effects) Efter endt behandling	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: [12], [5], [16], [14], [21], [10], [18], [17], [7], [3], [8]. Metaanalysen er baseret på 11 studier, da 2 studier (Fitzgerald et al. 2012 og Holtzheimer et al. 2004) er blevet ekskluderet af forfatterne (Se Figur S3 til Appendix 1 i Sehatzadeh et al. 2019). **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: [13], [5], [7], [17], [18], [11], [15], [10], [14], [3], [16], [21], [8], [4], [12], [20]. Metaanalysen er baseret på 16 studier, da et studie (Holtzheimer et al. 2004) er blevet ekskluderet af forfatterne (Se Figur S4 i Appendix 1 til Sehatzadeh et al. 2019). **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering.
4. Systematisk oversigtsartikel [23] med inkluderede studier: Avery 2006, Blumberger 2016, George 2010, Theleritis 2017,

Triggs 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5. Systematisk oversigtsartikel [23] med inkluderede studier: Blumberger 2012, Triggs 2010, Theleritis 2017, Blumberger 2016, Fitzgerald 2012, Mogg 2008, Avery 2006, Bretlau 2008, Holtzheimer 2004, Berman 2000, George 2010, Boutros 2002, Garcia Toro 2001, OReardon 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. Systematisk oversigtsartikel [23] med inkluderede studier: Mogg 2008, George 2010, Fitzgerald 2012, Bakim 2012, OReardon 2007, Triggs 2010, Holtzheimer 2004, Theleritis 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

7. Systematisk oversigtsartikel [23] med inkluderede studier: Bakim 2012, Berman 2000, George 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: [12], [8], [15], [14], [20], [17], [6], [18], [4], [16], [9], [21], [7], [19], [13], [5], [3], [11]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

9. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering.

4 - PICO 2: Intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin

Intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin i subanæstetiske doser er i en række korttidsstudier fundet at være effektiv på behandlingsrefraktær depression [30]. Der er dog nogle begrænsninger, som skal tages i betragtning, inden dette lægemiddel anvendes i klinisk praksis. For det første er blinding svært at udføre i disse studier, hvilket medfører en betydelig risiko for bias og dermed mindsker arbejdsgruppens tiltro til disse resultater. For det andet har ingen af studierne en followup-tid, der rækker udover nogle få uger. Endeligt er subanæstetiske doser af intravenøst ketamin/esketamin ikke godkendt af myndighederne til anvendelse for depression i Danmark (dvs. der er tale om off-label behandling). Status for intravenøs ketamin/esketamin i klinisk praksis er derfor uafklaret, og det vil være værdifuldt at skaffe overblik over behandlingens potentiale.

Indenfor de senere år er der kommet enkelte studier af intranasal esketamin. Den intranasale administrationsvej er markant nemmere at anvende, og intranasal esketamin er for nyligt blevet godkendt til behandling af behandlingsrefraktær depression i EU.

Af metodologiske grunde er det uhensigtsmæssigt at blande resultater fra de to vidt forskellige administrationsveje i en analyse. Anbefalingen og evidensprofilen omfatter derfor udelukkende intravenøs ketamin/esketamin. Resultater af intranasal esketamin nævnes dog i en narrativ analyse under 'Sammenfatning'.

Svag Anbefaling Mod

Anvend ikke intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin rutinemæssigt som tillæg til anden antidepressiv behandling til patienter med vanskeligt behandlelig depression. Den gavnlige effekt er kortvarig og usikker. Bivirkningerne er betydelige, og langsigtede effekter samt risikoen for misbrug er ukendte.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

- Subanæstetiske doser af intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin er ikke godkendt til behandling af depression i EU. Dermed er der tale om off-label anvendelse.
- Behandlingen kan evt. overvejes til forpinte, akut selvmordstruede patienter, som ikke ønsker eller ikke har haft effekt af andre behandlingstiltag, herunder ECT.
- Behandling bør i givet fald kun iværksættes efter grundig vurdering af en speciallæge i psykiatri mht. kontraindikationer, herunder tidligere misbrug.
- Behandlingen bør i givet fald finde sted på et hospital og skal nøje monitoreres anæstesiologisk.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

- De inkluderede studier viser, at der er en vis evidens for, at én enkel infusion af intravenøs ketamin eller intravenøs esketamin har en hurtig indsættende antidepressiv effekt (dvs. effekten indtræder inden for få dage). Gentagende infusioner er dog nødvendigt for at vedligeholde den antidepressive effekt over nogle uger. Denne effekt er dog ledsaget af flere bivirkninger som dissociation, døsigthed, hovedpine, kvalme m.m. Langtidseffekterne er ukendte både hvad angår den antidepressive virkning samt bivirkninger. Ligeledes er det ikke undersøgt, om ketamin på sigt kan føre til udvikling af afhængighed og misbrug af stoffet.
- Ulemper i form af ukendte langtidseffekter af behandlingen og risiko for bivirkninger vurderes at overstige den relativt kortvarige og usikre antidepressive virkning.

Samlet set vurderes det, at forholdet mellem potentielle fordele og ulemper er ugunstigt for patienterne.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Evidensen bygger på fire randomiserede kontrollerede forsøg med i alt 194 deltagere (115 i intervention-gruppen og 79 i placebo-gruppen). Antallet af studier og deltagere, der danner evidensgrundlaget for hvert enkelt outcome, er angivet i den nedenstående evidensprofil under 'Resultater og målinger'.

Den overordnede tiltro til studierne er lav til meget lav, da der kun er tale om få studier med begrænset antal deltagere.

Derudover er der alvorlig risiko for bias hovedsageligt pga. manglende blinding af både personale og deltagere. Studiernes resultater er inkonsistente og flere effektestimater er meget upræcise.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen forventer, at der vil være betydelig variation i patientpræferencer. En del af patienterne vil være tilbageholdende med behandlingen, hovedsageligt pga. manglende evidens for langsigtede effekter af behandlingen samt pga. bivirkningerne. Der vil dog sandsynligvis også være en gruppe af forpinte patienter, som vil ønske at afprøve behandling for at opnå akut lindring af depressive symptomer.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

- *Intravenøs* ketamin/esketamin er ikke godkendt til anvendelse på indikationen depression i EU.
- Erfaring med anvendelse af *intravenøs* ketamin/esketamin for depression i Danmark mangler.
- *Intravenøs* administrationsvej er en ekstra udfordring i de fleste behandlingscentre i psykiatrien.
- Behandlingen vil i starten kun tilbydes under indlæggelse, og dermed ikke være tilgængelig for ambulante patienter.

Rationale

I sin vurdering har arbejdsgruppen lagt vægt på, at den dokumenterede effekt er usikker og i givet fald relativt kortvarig, mens langtidseffekter, samt risiko for potentielt alvorlige bivirkninger og udvikling af misbrug er ukendte. Som følge heraf vil patienternes præferencer variere betydeligt. Det skal også bemærkes, at *intravenøs* ketamin/esketamin på indikationen depression anvendes off-label, samt at man i Danmark mangler erfaring med behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med vanskeligt behandlelig depression og aktuel moderat til svær depressiv episode
- Intervention:** Minimum én intravenøs administration af ketamin eller esketamin
- Sammenligning:** Placebo

Sammenfatning

INTRAVENØS KETAMIN /ESKETAMIN

Effektivitet

De inkluderede studier viser, at ved 3-5 dage efter behandlingsstart øger en enkel *intravenøs* infusion af ketamin/esketamin chancen for respons sammenlignet med placebo (number needed to treat = 4), mens resultaterne mht. reduktion af depressive symptomer er inkonsistente.

Studierne viser også, at ved 14-21 dage efter behandlingsstart øger gentagende infusioner af ketamin sandsynligheden for remission (number needed to treat = 7). Der er også en tendens til øget respons, men effekten er ikke statistisk signifikant. Effekten på de depressive symptomer er inkonsistent. Et studie viser således stor effekt mht. reduktion af depressive symptomer, mens der ikke er effekt i et andet studie.

Langtidseffekten af intravenøst ketamin/intravenøst esketamin er ikke blevet belyst i studierne. Det er således usikkert, om patienter, der har opnået remission ved den akutte fase, forbliver symptomfri på længere sigt.

Arbejdsgruppen fandt ingen studier, der undersøgte effekten af *intravenøs* ketamin eller *intravenøs* esketamin på funktionsniveau efter endt behandling. Derudover er arbejdsgruppen usikker på, om interventionen påvirker dette outcome i betydelig grad.

Tolerabilitet

Intravenøs ketamin/esketamin medførte flere bivirkninger end placebo (number needed to harm = 7) i studierne. Bivirkningerne var til stede ca. 40 min. efter infusion og forsvandt indenfor tre timer. De hyppigste bivirkninger er dissociative symptomer, hovedpine, døsighed, svimmelhed og kvalme.

Der er til gengæld ingen signifikant forskel i antallet af alvorlige bivirkninger som indlæggelse og selvmordsforsøg. Grupperne er heller ikke signifikant forskellige mht. frafald.

Tiltroen til evidensen

Tiltroen til disse resultater er lav eller meget lav, da der kun er fundet få studier, og disse har alvorlig risiko for bias, upræcise effektestimater og inkonsistente resultater.

INTRANASAL ESKETAMIN

To randomiserede kontrollerede dobbelt-blindede forsøg med hhv. 67 og 346 patienter har undersøgt effekten af forskellige doser af *intranasal* esketamin administreret to gange ugentligt hos patienter med vanskeligt behandlelig depression [33]. Det første studie [29] har undersøgt effekt af esketamin i doser 28 mg, 56 mg eller 84 mg versus placebo. Det andet studie [31] har undersøgt effekten af esketamin i doser 56 mg og 84 mg, der blev opstartet sammen med et antidepressivt lægemiddel, som patienten ikke havde prøvet tidligere, versus placebo plus et sådant antidepressivt lægemiddel.

Samlet set tyder studierne på, at *intranasal* ketamin administreret to gange ugentligt i doser på 56 mg eller 84 mg har en antidepressiv effekt målt ved dag 8 og dag 28 efter behandlingsstart. Der er også evidens for, at dosis 56 mg tolereres bedre end 84 mg målt ved graden af frafald. Til gengæld er der ikke tilstrækkelig evidens for en antidepressiv effekt af 28 mg. Bivirkninger fremkommer betydeligt hyppigere hos patienter behandlet med *intranasal* esketamin sammenlignet med placebo. Langtidseffekter af *intranasal* esketamin samt risiko for udvikling af misbrug er ikke undersøgt.

Tiltroen til disse resultater vedr. *intranasal* esketamin er lav. Hovedårsagerne til dette er:

- Evidensgrundlaget består kun af to studier.
- Producenten af *intranasal* esketamin (Janssen Pharma) har stået for studierne.
- Studierne havde betydelige eksklusionskriterier, hvad angår psykiatrisk og somatisk komorbiditet (herunder misbrug), hvilket begrænser generaliserbarheden af resultaterne ift. den typiske patientpopulation i klinisk praksis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo	Intravenøs infusion af ketamin eller esketamin		
Remission 14-21 dage efter behandlingsstart 9 Kritisk	Relative risiko 4.04 (CI 95% 1.07 - 15.21) Baseret på data fra 82 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	49 per 1.000	198 per 1.000	Lav Pga. meget alvorlig upræcist effektestimat og risiko for bias ²	Intravenøs ketamin givet som gentagende infusioner øger muligvis chancen for remission 14-21 dage efter behandlingsstart i en vis grad.
Indlæggelse (Hospitalization) Efter behandlingsstart 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.01 - 7.5) Baseret på data fra 97 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000	9 per 1.000	Lav Pga. alvorlig risiko for bias ⁴	Intravenøs ketamin påvirker ikke risiko for indlæggelse i betydelig grad.

<p>Selvmoedsforsøg (Suicidal attempt)</p> <p>Efter behandlingsstart</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 2.68 (CI 95% 0.12 - 61.58) Baseret på data fra 138 patienter i 2 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>0.33 per 1.000</p> <p>0.88 per 1.000</p> <p>Forskel: 0.55 mere per 1.000 (CI 95% 0.29 færre - 19.99 mere)</p>	<p>Meget lav Pga. alvorlig risiko for bias og meget alvorlig upræcist effektestimater⁶</p> <p>Intravenøs ketamin påvirker ikke risiko for selvmord i betydelig grad.</p>
<p>Respons (Response) 3-5 dage efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 4.17 (CI 95% 1.49 - 11.65) Baseret på data fra 101 patienter i 2 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>88 per 1.000</p> <p>367 per 1.000</p> <p>Forskel: 279 mere per 1.000 (CI 95% 43 mere - 937 mere)</p>	<p>Meget lav Pga. meget alvorlig risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimater⁸</p> <p>Intravenøs ketamin/ intravenøs esketamin medfører muligvis en væsentligt øget chance for respons 3-5 dage efter behandlingsstart.</p>
<p>Respons (Response) 14-21 dage efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.74 (CI 95% 0.64 - 11.68) Baseret på data fra 82 patienter i 2 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>171 per 1.000</p> <p>469 per 1.000</p> <p>Forskel: 298 mere per 1.000 (CI 95% 62 færre - 1,826 mere)</p>	<p>Lav Pga. alvorlig inkonsistente resultater og alvorlig upræcist effektestimater¹⁰</p> <p>Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at intravenøs ketamin givet som gentagende infusioner påvirker chancen for respons 14-21 dage efter behandlingsstart.</p>
<p>Øvrige bivirkninger (Other side-effects) Efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.54 (CI 95% 1.07 - 2.21) Baseret på data fra 138 patienter i 2 studier.¹¹</p>	<p>304 per 1.000</p> <p>468 per 1.000</p> <p>Forskel: 164 mere per 1.000 (CI 95% 21 mere - 368 mere)</p>	<p>Lav Pga. meget alvorlig risiko for bias¹²</p> <p>Intravenøs ketamin øger muligvis risiko for øvrige bivirkninger i nogen grad.</p>
<p>Frafald (Dropout)</p> <p>Efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.09 (CI 95% 0.46 - 2.59) Baseret på data fra 194 patienter i 4 studier.¹³</p>	<p>89 per 1.000</p> <p>97 per 1.000</p> <p>Forskel: 8 mere per 1.000 (CI 95% 48 færre - 142 mere)</p>	<p>Lav Pga. alvorlig risiko for bias og alvorlig inkonsistente resultater¹⁴</p> <p>Intravenøs ketamin påvirker muligvis ikke frafald i betydelig grad.</p>
<p>Remission ved follow-up ved længste follow-up (mindst 3 måneder)</p> <p>6 Vigtig</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>
<p>Misbrug (Abuse) Efter behandlingsstart</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>

6 Vigtig				
Funktionsniveau (Level of functioning) 14-21 dage efter behandlingsstart				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Det er usikkert, hvorvidt intravenøs ketamin medfører væsentlig ændring i funktionsniveauet efter endt behandling.
9 Kritisk				
Livskvalitet (Quality of life) 14-21 dage efter behandlingsstart				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Depressive symptomer ved længste follow-up (mindst 3 måneder)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) 3-5 dage efter behandlingsstart	Baseret på data fra 101 patienter i 2 studier. ¹⁵	Et studie [26] med 30 deltagere viste større effekt af en enkel infusion af esketamin sammenlignet med placebo (SMD = -1.18; 95% CI, -2.00,-0.36). Det andet studie [24] med 71 deltagere viste større effekt af en enkel infusion ketamin sammenlignet med placebo, men forskellen var ikke statistisk signifikant (SMD = -0.18, 95% CI = -10.68, 0.31).	Meget lav Pga. meget alvorlig risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimater ¹⁶	Intravenøs ketamin medfører muligvis reduktion af depressive symptomer 3-5 dage efter behandlingsstart.
6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) 14-21 dage efter behandlingsopstart	Baseret på data fra 76 patienter i 2 studier. ¹⁷	Intravenøs ketamin givet gentagende gange om ugen havde stor signifikant effekt sammenlignet med placebo i et studie [25]. Tre infusioner om ugen havde større effekt end to. Et andet studie med gentagende infusioner af ketamin om ugen viste ingen effekt [27].	Lav Pga. alvorlig inkonsistente resultater, risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimater ¹⁸	Intravenøs ketamin givet gentagende gange om ugen medfører muligvis reduktion af depressive symptomer 14-21 dage efter opstart af behandling.
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Singh 2016a, Singh 2016a, Ionescu 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Upæcist effektestimater: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne.
3. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Ionescu 2019, Su 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i

reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Et af studierne er alvorlig begrænset pga. mangelfuld generering af allokeringssekvens, utilstrækkeligt skjult randomisering, manglende blinding, manglende blinding i evalueringen, frafald og selektiv rapportering af outcome.
5. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Singh 2016a, Singh 2016a, Su 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorlig.** Et af studierne er begrænset pga. mangelfuld generering af allokeringssekvens, utilstrækkeligt skjult randomisering, manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald, selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, brede konfidensintervaller.
7. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Su 2017, Singh 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald, selektiv rapportering af outcome, depressionsscore vurderet ved en telefonisk samtale i et studie. **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne.
9. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Singh 2016a, Ionescu 2019. Studier med en enkel infusion af ketamin/esketamin (Su 2017, Singh 2016) er ikke taget i betragtning for denne metaanalyse.. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne.
11. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Singh 2016a, Su 2017, Singh 2016a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, utilstrækkeligt skjult randomisering, manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald, selektiv rapportering af outcome.
13. Systematisk oversigtsartikel [32] med inkluderede studier: Su 2017, Ionescu 2019, Singh 2016, Singh 2016a, Singh 2016a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: Alvorlig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, selektiv rapportering af outcome, frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [32]. **Understøttende referencer:** [27], [25],
16. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, utilstrækkeligt skjult randomisering, manglende blinding, manglende blinding i evalueringen, frafald, selektiv rapportering af outcome, depressionsscore vurderet ved en telefonisk samtale i et af studierne. **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, .
17. Systematisk oversigtsartikel [32]. Studier med en enkel infusion af ketamin/ esketamin (Su 2017, Singh 2016) er ikke taget i betragtning for denne narrative analyse. **Understøttende referencer:** [28], [26],
18. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Inkonsistente resultater, den statistiske heterogenitet er høj. **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne, kun to studier.

5 - PICO 3: Lysterapi

Flere studier viser, at lysterapi virker mod vinterdepressioner [37]. Visse studier tyder på, at den også virker som add-on til medicinsk antidepressiv behandling in non-seasonal affective disorders [35]. Det er dog usikkert, om lysterapien også har en effekt på patienter med vanskeligt behandlelig depression.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at tilbyde lysterapi til patienter med vanskeligt behandlelig depression som tillæg til anden antidepressiv behandling.

'God praksis' anbefaling er baseret på arbejdsgruppens konsensus. Der er ikke tale om en evidens-baseret anbefaling, da evidensgrundlaget er utilstrækkeligt til denne patientgruppe.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

Patienter bør kontakte egen læge/psykiater før behandlingsstart og kan med fordel informeres om følgende:

- Lysbehandlingen virker gennem øjnene, men det er ikke nødvendigt at se direkte ind i lyset. Patienten kan fx læse eller bruge iPad/mobil på bordet, hvorved lyset reflekteres op i øjnene. Almindelige briller kan anvendes, men ikke solbriller.
- Lysbehandlingen bør tages om morgenen med en varighed på 20-60 min. Man skal være obs. på, at aftenbehandling kan udløse søvnproblemer.
- Generelt anbefales lysbehandling så længe der er depressionssymptomer, også om sommeren. Ved manglende effekt efter 4-6 uger kan behandlingen seponeres.
- Afstanden fra lyslampen til øjnene afhænger af lampetyper, men er oftest mellem 20 og 40 cm. (følg vejledningen på lampen). Den anbefalede lysstyrke er 10.000 lux målt ved hornhinden.
- Bivirkningerne er oftest milde og forbigående. Hyppigst er der tale om hovedpine, irritabilitet eller kvalme, som indicerer reduktion af den daglige behandlingstid. I meget sjældne tilfælde kan patienten udvikle agitation/mani, som indicerer seponering af behandlingen og lægekontakt.
- Ved symptomer fra øjnene bør behandlingen afbrydes.
- Lysbehandling er primært beregnet til mennesker uden øjensygdomme.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Det inkluderede studie viser, at der er evidens for, at lysterapi reducerer depressive symptomer i betydelig grad. Studiet viser, at chancen for at opnå remission til gengæld ikke er signifikant forskellig i lysterapi-gruppen og placebo-gruppen. Ændring af funktionsniveau efter endt behandling er ikke blevet belyst.

Arbejdsgruppen er usikker på, om lysterapi vil påvirke dette outcome i betydelig grad.

Risikoen for alvorlige hændelser, dvs. selvmordsforsøg eller indlæggelse, var ikke opgjort i det inkluderede studie, men arbejdsgruppen forventer ikke, at lysterapi øger denne risiko betydeligt. Selvom andre bivirkninger ikke er blevet undersøgt i det inkluderede studie, forventer arbejdsgruppen ikke, at behandlingen i større grad er forbundet med uacceptable bivirkninger.

Samlet set vurderes det, at forholdet mellem forventede fordele og potentielle ulemper kan være gunstigt for patienter.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensen er baseret på ét randomiseret kontrolleret forsøg med i alt 20 deltager (10 i intervention-gruppen og 10 i sham-gruppen).

Kvaliteten af evidensen er meget lav, hvilket hovedsageligt skyldes:

- At den kun består af et enkelt meget lille studie.

- At blinding af deltagere og personalet var mangelfuld.

Det skal bemærkes, at der er flere studier på området, men disse studier kunne ikke inkluderes, da graden af behandlingsresistens ikke er angivet.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Lysterapi betragtes som en skånsom og let tilgængelig behandling, og de fleste patienter vil højst sandsynligt vælge den. Der kan dog være visse barrierer omkring anskaffelse og brug af lyslampen samt omkring kravet om daglig eksponering i flere uger. Disse barrierer kan formentligt løses ved tilstrækkelig vejledning og opfølgning fra behandlers side - også ved vanskeligt behandlelig depression.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Lamper, som anvendes til lysbehandling, er relativt billige og nemt tilgængelige for både patienter og behandlingssteder.

Rationale

Arbejdsgruppen har vurderet, at evidensen for effekten af lysterapi hos patientgruppen, er alt for utilstrækkeligt belyst for, at man kan formulere en evidens-baseret anbefaling.

Det vil dog være en god praksis at anvende lysterapi som tillæg til anden antidepressiv behandling, idet:

- Arbejdsgruppen ikke forventer, at behandling medfører uacceptable bivirkninger i væsentlig grad.
- Lysterapi har en effekt hos patienter med depression uden behandlingsresistens [35].
- Lysterapi ikke er forbundet med betydelige omkostninger hverken for patienter eller samfundet.
- Behandlingen er let tilgængelig og let at anvende.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med vanskeligt behandlelig depression og aktuell moderat til svær depressiv episode

Intervention: Lysterapi

Sammenligning: Sham (Lavdosis negativ iongenerator)

Sammenfatning

Effektivitet

Det inkluderede studie viser, at der er en signifikant stor effekt på reduktion af depressive symptomer til fordel for lysterapi versus sham. Derudover er der ikke evidens for, at lysterapi påvirker chancen for at opnå remission.

Effekten af lysterapi på 'Funktionsniveau efter endt behandling' er ikke blevet belyst. Arbejdsgruppen er usikker på, om lysterapi påvirker dette outcome i betydelig grad.

Tolerabilitet

De inkluderede studier har ikke undersøgt, om lysterapi påvirker risiko for to alvorlige hændelser, dvs. indlæggelse og selvmordsforsøg. Arbejdsgruppen forventer dog ikke, at lysterapi øger risikoen for disse hændelser.

Tiltroen til evidensen

Tiltroen til disse resultater er meget lav, da resultaterne er baseret på et enkelt lille studie.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Sham	Lysterapi		
Remission Efter endt behandling 9 Kritisk	Relative risiko 9.17 (CI 95% 0.52 - 161.48) Baseret på data fra 15 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0.44 per 1.000	4.03 per 1.000	Meget lav Pga. meget alvorlig upræcist effektestimater og risiko for bias ²	Lysterapi påvirker muligvis ikke chancen for remission i betydelig grad.
Funktionsniveau (Level of functioning) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Det er usikkert, hvorvidt lysbehandling medfører væsentlig ændring i funktionsniveauet efter endt behandling.
Indlæggelse (Hospitalization) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at lysbehandling påvirker risiko for indlæggelse i betydelig grad.
Selvmoedsforsøg (Suicidal attempt) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at lysterapi øger risiko for selvmordsforsøg som alvorlig bivirkning til behandling.
Remission (Remission) Ved længste follow-up (mindst 6 måneder) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
Respons (Response) Efter endt behandling					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.

6 Vigtig				
Frafald (Dropout) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) Efter endt behandling	Baseret på data fra: 20 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 1.27 højere (CI 95% 0.29 højere - 2.25 højere)	Lav Pga. alvorlig upræcist effektestimater og risiko for bias ⁴	Lysterapi medfører muligvis en væsentlig reduktion af depressive symptomer.
6 Vigtig				
Livskvalitet (Quality of life) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) Ved længste follow-up (min. 6 måneder)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Øvrige bivirkninger (Other side-effects) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [36] med inkluderede studier: [34]. **Basalinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Upæcist effektestimater: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, kun data fra ét studie, få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiet.

3. Systematisk oversigtsartikel [36] med inkluderede studier: [34]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Kun data fra ét studie, få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiet.

6 - PICO 4: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

Patienter med vanskeligt behandlelig depression har ofte utilstrækkelige sociale og kommunikative færdigheder. Disse vanskeligheder kan vedligeholde den depressive tilstand, samt øge risikoen for at udvikle en ny depressiv episode. CBASP er specifikt udviklet til behandling af vedvarende og svært behandlelig depression [42]. Psykoterapien retter et særligt fokus imod at hjælpe patienten til at forstå, hvordan tidligere negative livsbegivenheder påvirker nuværende adfærd og funktion i det sociale liv, og træner patienten i interpersonelle færdigheder igennem situationsanalyser. På den måde kan psykoterapien være med til at lindre og forebygge depressive symptomer.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde CBASP til patienter med vanskeligt behandlelig depression som tillæg til anden antidepressiv behandling.

Praktiske råd og særlige patientovervejelser:

- CBASP bør først og fremmest tilbydes patienter, der ønsker at arbejde psykoterapeutisk med sociale færdigheder og problemer med interpersonel kommunikation.
- En svær depressiv tilstand kan medføre omfattende kognitive vanskeligheder, og dette kan forhindre patienten i at få den fulde udbytte af CBASP.
- CBASP bør tilbydes af en behandler, der er trænet i metoden, og som modtager supervision i denne metode.
- Studierne inkluderet i NKR omfattede mellem 16 og 24 CBASP-sessioner.
- CBASP kan tilbydes både som individuel- og gruppeterapi.
- CBASP er ikke en udbredt psykoterapiform i Danmark. Kendskabet til CBASP blandt både behandlere og patienter er sandsynligvis lav. Adgangen til behandlingen forventes derfor for nuværende at være begrænset.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

De inkluderede studier viser, at der er evidens for, at CBASP reducerer sværhedsgraden af depression samt øger chancen for remission. Studierne peger også i retning af, at CBASP kan medføre en vis forbedring af funktionsevnen samt øge chancen for respons, men disse effekter er ikke statistisk signifikante i arbejdsgruppens metaanalyser.

Studierne har ikke opgjort, om CBASP påvirker risikoen for alvorlige bivirkninger som selvmordsforsøg eller indlæggelse. Arbejdsgruppen forventer dog ikke, at CBASP øger risikoen for disse hændelser i betydelig grad. Risikoen for andre bivirkninger er heller ikke undersøgt i de inkluderede studier, men arbejdsgruppen forventer ikke, at risikoen for andre bivirkninger er væsentligt forøget.

Samlet set vurderes CBASP at være en intervention med et gunstigt forhold mellem potentielle fordele og ulemper.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Evidensen hviler på fire randomiserede kontrollerede forsøg med i alt 944 deltagere, hvoraf 523 blev randomiseret til CBASP og 421 til vanlig behandling. Antallet af studier og deltagere, der danner evidensgrundlaget for hvert enkelt outcome, er angivet i den nedenstående evidensprofil under 'Resultater og målinger'.

Kvaliteten af evidensen vurderes overordnet at være lav pga.:

- Risiko for bias grundet manglende blinding af deltagere.
- Inkonsistente resultater.
- Forskelle i studiepopulation og målpopulation (ca. 40 % af deltagere i den største studie har komorbid dystymi).
- Kun fire studier.
- Mulig manglende overførbare af resultater til hele NKR-patientpopulation. Studierne er hovedsageligt baseret på patienter med kronisk depression, hvilket klinisk adskiller sig fra behandlingsresistens, der defineres som manglende effekt af behandling med mindst to antidepressive lægemidler.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen antager, at en betydelig del af patienter med vanskeligt behandlelig depression vil ønske at få tilbudt en form for psykoterapeutisk behandling. Det er dog usikkert, om der vil være patientpræference for netop CBASP. Der vil muligvis være en gruppe af patienter, som vil være tilbageholdende med at deltage i behandlingen, fx patienter der aktuelt oplever svære depressive symptomer, samt dem der ikke ønsker arbejde psykoterapeutisk med sociale færdigheder og problemer med interpersonel kommunikation. Derimod kan der antages, at patienter med moderate depressive symptomer vil være mere tilbøjelige til at indgå i behandlingen.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

- CBASP er ikke særligt udbredt i Danmark. Adgangen til behandlingsmodaliteten kan således være et problem.
- Udbredelse af CBASP vil stille krav til uddannelse og træning af personalet, hvilket vil medføre omkostninger.

Rationale

Arbejdsgruppen har ved vurderingen af en svag anbefaling for at anvende CBASP lagt vægt på, at der er tilstrækkelig evidens for, at CBASP har en gavnlig effekt på patientgruppen, og at arbejdsgruppen ikke forventer, at interventionen øger risikoen for alvorlige bivirkninger i betydelig grad.

Den afgørende faktor i beslutningen for svag anbefaling for er, at effektstørrelsen på de ovenstående positive effekter af CBASP er lille, samt at tiltroen til disse effekter er lav grundet metodologiske begrænsninger i de inkluderede studier. Derudover forventer arbejdsgruppen, at implementering af CBASP vil være forbundet med et betydeligt forbrug af ressourcer.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med vanskeligt behandlelig depression og aktuel moderat til svær depressiv episode
Intervention: Minimum 12 sessioner af manualiseret CBASP
Sammenligning: Vanlig behandling (TAU = Treatment as Usual)

Sammenfatning**Effektivitet**

De inkluderede studier viser, at CBASP øger chancen for remission (number needed to treat = 12) samt reducerer depressive symptomer i betydelig grad. Chancen for at opnå respons er lidt højere for patienter behandlet med CBASP sammenlignet med kontrolgruppen, men effekten er ikke statistisk signifikant. Ligeledes har CBASP en lille men positiv effekt på funktionsniveauet, dog er effekten heller ikke statistisk signifikant.

Tolerabilitet

Der er ingen signifikant forskel i frafaldet mellem CBASP-behandlede patienter og kontrolgruppen.

De inkluderede studier har ikke undersøgt, om CBASP påvirker risikoen for to alvorlige bivirkninger som indlæggelse og selvmordsforsøg. Arbejdsgruppen forventer dog ikke, at CBASP øger risikoen i betydelig grad for disse hændelser.

Tiltroen til evidensen

Tiltroen til de ovenstående resultater er lav grundet flere metodologiske begrænsninger i de inkluderede studier.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater TAU CBASP	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag

<p>Remission (Remission) Efter endt behandling</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.42 (CI 95% 1.01 - 1.99) Baseret på data fra 302 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>279 per 1.000</p> <p>396 per 1.000</p> <p>Forskel: 117 mere per 1.000 (CI 95% 3 mere - 276 mere)</p>	<p>Lav Pga. manglende blinding af deltagere, kun et studie viser signifikant effekt, forskelle mellem målpopulation og studiepopulation</p> <p>CBASP øger muligvis chancen for remission i nogen grad.</p>
<p>Indlæggelse (Hospitalization) Efter endt behandling</p> <p>9 Kritisk</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at CBASP øger risiko for indlæggelse i betydelig grad.</p>
<p>Selvmoedsforsøg (Suicidal attempt) Efter endt behandling</p> <p>9 Kritisk</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at CBASP øger risiko for selvmordsforsøg som en alvorlig bivirkning til behandling.</p>
<p>Remission (Remission) Ved længste follow-up (min. 6 måneder)</p> <p>6 Vigtig</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>
<p>Respons (Response) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.48 (CI 95% 0.75 - 2.92) Baseret på data fra 134 patienter i 2 studier. ²</p>	<p>175 per 1.000</p> <p>259 per 1.000</p> <p>Forskel: 84 mere per 1.000 (CI 95% 44 færre - 336 mere)</p>	<p>Lav Pga. manglende blinding af deltagere, bredt konfidensinterval, forskelle mellem målpopulation og studiepopulation og alvorlig risiko for bias ³</p> <p>Vi er usikre på, om CBASP påvirker chancen for respons.</p>
<p>Frafald (Dropout) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 - 1.11) Baseret på data fra 944 patienter i 4 studier. ⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>254 per 1.000</p> <p>203 per 1.000</p> <p>Forskel: 51 færre per 1.000 (CI 95% 109 færre - 28 mere)</p>	<p>Lav Pga. manglende blinding, retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier, forskelle</p> <p>Vi er usikre på, om CBASP påvirker risiko for frafald.</p>

<p>Funktionsniveau (Level of functioning) Efter endt behandling</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 299 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.16 højere (CI 95% 0.2 lavere - 0.52 højere)</p>	<p>mellem målpopulation og studiepopulation</p>	<p>Lav Pga. inkonsistente resultater og upræcist effektestimater</p> <p>CBASP påvirker muligvis ikke funktionsniveau i betydelig grad.</p>
<p>Depressive symptomer (Depressive symptoms) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 750 patienter i 4 studier. ⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.53 lavere (CI 95% 0.86 lavere - 0.19 lavere)</p>	<p>Lav Pga. manglende blinding, den statistiske heterogenitet er høj, forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ⁷</p>	<p>CBASP medfører muligvis en væsentlig reduktion af depressive symptomer.</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>
<p>Depressive symptomer (Depressive symptoms) Ved længste follow-up (min. 6 måneder)</p> <p>6 Vigtig</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>
<p>Øvrige bivirkninger (Other side-effects) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [43] med inkluderede studier: Keller 2000, Michalak 2015, Kocsis 2009, Wiersma 2014.

Basalinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. Systematisk oversigtsartikel [43] med inkluderede studier: Keller 2000, Wiersma 2014. **Basalinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

3. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding af deltagere, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen.

4. Systematisk oversigtsartikel [43] med inkluderede studier: Keller 2000, Michalak 2015, Wiersma 2014, Kocsis 2009.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [40], [41]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. Systematisk oversigtsartikel [43] med inkluderede studier: Wiersma 2014, Kocsis 2009, Michalak 2015, Keller 2000.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

7. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj.

7 - PICO 5: Psykoterapi målrettet rumination

Den seneste opdatering fra the National Institute for Clinical Excellence (NICE) angiver, at behandling af svært behandlelig kronisk depression bør "cover related maintaining processes, for example avoidance, rumination and interpersonal difficulties". Det anbefales i litteraturen at udrede for disse faktorer i målgruppen for at guide klinikerne mod større præcision og effektivitet i behandlingen [47]. Repetitiv negativ tænkning (RNT), herunder rumination og bekymring, som betegner en vanemæssig maladaptiv tænkestil fokuseret på negativ affekt og trusselsperception, er vigtigt at adressere i denne forbindelse. Dette skyldes, at RNT udgør en sårbarhedsfaktor for udvikling af depression, er involveret i vedligeholdelse af depressionen, samt er et kendt restsymptom efter behandling [48]. En nyere metaanalyse om behandlingen af depression konkluderede, at reduktion i rumination er forbundet med reduktion i depressive symptomer, særligt i behandlinger der fokuserede på rumination [46]. Da rumination og anden undgåelsesadfærd er udtalt ved kroniske former for depression forventes det, at der særligt ved vanskeligt behandlelig depression kan påvises en øget effekt ved at målrette behandlingen mod vanemæssig undgåelse.

Svag Anbefaling Mod

Anvend ikke psykoterapi målrettet rumination som tillæg til antidepressiv behandling rutinemæssigt til patienter med vanskeligt behandlelig depression, da den gavnlige effekt er usikker, og det forventelige ressourceforbrug vil overstige fordelene.

Det skal bemærkes, at der findes et enkelt studie med en vis effekt ift. depressive symptomer, hvilket dog ikke er tilstrækkeligt til at anbefale interventionen, idet interventionen er forbundet med et betydeligt ressourceforbrug. Derudover vil patienten ikke kunne deltage i anden relevant og evidensbaseret behandling. Interventionen kan tænkes at have særlig relevans i de tilfælde, hvor patienten har høj grad af rumination, men dette er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er en vis evidens for, at mindfulness-baseret kognitiv adfærdsterapi medfører en reduktion i depressive symptomer og rumination, samtidig med at psykoterapien øger livskvaliteten. Interventionen gav desuden øget selv-medfølelse sammenlignet med TAU. Selv-medfølelse indebærer, at man er mindre kritisk og mere støttende overfor sig selv. Der blev ikke rapporteret nogle skadelige virkninger af behandlingen.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensen bygger på ét randomiseret kontrolleret forsøg med i alt 106 deltagere (49 i intervention-gruppen og 57 i kontrol-gruppen).

Tiltroen til resultaterne er meget lav. De vigtigste grunde til dette er angivet nedenfor:

- Der er tale om et enkelt lille studie med høj risiko for bias.
- Ingen blinding af outcome bedømmere.
- Utilstrækkelig tidsramme, idet interventionen kun varede otte uger.
- Selv-rapporteret outcome.
- Remission er målt med The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), hvilket ikke er en gængs metode til måling af remission.
- Effektstørrelser er begrænsede.
- Mulig manglende overførbare af resultater til hele NKR-patientpopulationen. Studierne er hovedsageligt baseret på patienter med kronisk depression, hvilket klinisk adskiller sig fra behandlingsresistens, der defineres som manglende effekt af to eller flere antidepressiva.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

- Frafald kan indikere ubehag eller manglende effekt ved interventionen.
- Intervention kan være vanskelig og tidskrævende for patienter.
- Intervention kan være kontra-intuitiv for patienten (fx pga. reelle psykosociale problemer, som interventionen ikke understøtter god problemløsning af).
- Nedsat medicinforbrug kan indikere et relevant alternativ til medicinsk behandling (bivirkninger burde have været

- registreret). Alternativt kan frafald forstås som en konsekvens af det nedsatte medicinforbrug.
- Generelt ses et stort ønske blandt patienter om at blive tilbudt psykologisk behandling.

Andre overvejelser

- Der gives svar på om mindfulness-baseret kognitiv adfærdsterapi er bedre end TAU, men PICO-spørgsmålet omhandlede oprindeligt alle psykoterapiformer, der målretter sig mod ruminationer. Der mangler derved studier af andre behandlinger end mindfulness-baseret kognitiv adfærdsterapi.
- Interventionen syntes at være mest effektiv hos patienter med betydelig tendens til at ruminere ved baseline, hvilket kan indikere, at patienter bør screenes for, om de har udtalt rumination og kunne tænkes at profitere af en ruminations-fokuseret behandling.

Rationale

Arbejdsgruppen har lagt særligt vægt på, at evidensen for effekten af interventionen er utilstrækkelig. Desuden antager vi en varierende patientpræference. Der er også begrænsede effektstørrelser, og flere af vores outcomes er ikke adresseret. Derudover har vi ikke fået direkte svar på vores PICO, der fokuserede på, om forskellige typer psykoterapi målrettet rumination kunne have en gavnlig effekt på målgruppen, men vi har kun fået svar på mindfulness-baseret kognitiv adfærdsterapi.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med vanskeligt behandlelig depression og aktuel moderat til svær depressiv episode
- Intervention:** Minimum 12 sessioner af manualiseret psykoterapi målrettet rumination
- Sammenligning:** Vanlig behandling (TAU = Treatment as Usual)

Sammenfatning

Effektivitet

Det inkluderede studie viser, at interventionen reducerer graden af depressive symptomer samt øger livskvalitet efter endt behandling i nogen grad. Der er også tendens til, at interventionen kan reducere graden af rumination samt øge chancen for at opnå remission, men disse resultater er ikke statistisk signifikante.

Tolerabilitet

Det inkluderede studie belyste ikke, om psykoterapi målrettet rumination påvirker risiko for to alvorlige bivirkninger som indlæggelse og selvmordsforsøg. Arbejdsgruppen forventer dog ikke, at interventionen øger risikoen for disse outcomes betydeligt.

Tiltroen til evidensen

Der er meget lav tiltro til resultaterne, idet disse er baseret et enkelt lille studie med høj risiko for bias.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		TAU	Psykoterapi målrettet rumination		
Remission (Remission) Efter endt behandling	Relative risiko 1.58 (CI 95% 0.81 - 3.11) Baseret på data fra 92 patienter i 1 studier. ¹	216 per 1.000	341 per 1.000	Meget lav Pga. alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist	Interventionen medfører muligvis en øget chance for at opnå remission.
		Forskel: 125 mere per 1.000			

9 Kritisk	(CI 95% 41 færre - 456 mere)	effekttestimat og manglende overførbare ²
Funktionsniveau (Level of functioning) Efter endt behandling		Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Det er usikkert, hvorvidt interventionen medfører væsentlig ændring i funktionsniveauet efter endt behandling.
9 Kritisk		
Indlæggelse (Hospitalization) Efter endt behandling		Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at psykoterapi målrettet rumination øger risikoen for indlæggelse i betydelig grad.
9 Kritisk		
Selvmoedsforsøg (Suicidal attempt) Efter endt behandling		Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at psykoterapi målrettet rumination øger risikoen for selvmordsforsøg i betydelig grad.
9 Kritisk		
Remission (Remission) Ved længste follow-up (mindst 6 måneder)		Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig		
Frafald (Dropout) Efter endt behandling	Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.	
6 Vigtig		
Respons (Response) Efter endt behandling	Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.	
6 Vigtig		

<p>Depressive symptomer (Depressive symptoms)³ Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 96 patienter i 1 studier.⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.43 lavere (CI 95% 0.83 lavere - 0.02 lavere)</p>	<p>Meget lav Pga. alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effekttestimat og manglende overførbarehed⁵</p>	<p>Interventionen medfører muligvis en reduktion af depressive symptomer i nogen grad.</p>
<p>Rumination (Rumination) Efter endt behandling</p>	<p>Baseret på data fra: 90 patienter i 1 studier.⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.38 lavere (CI 95% 0.8 lavere - 0.05 højere)</p>	<p>Meget lav Pga. alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effekttestimat og manglende overførbarehed⁷</p>	<p>Intervention medfører muligvis en reduktion i graden af rumination.</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 90 patienter i 1 studier.⁸ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.45 højere (CI 95% 0.03 højere - 0.88 højere)</p>	<p>Meget lav Pga. alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effekttestimat og manglende overførbarehed⁹</p>	<p>Interventionen medfører muligvis en øget livskvalitet i nogen grad.</p>
<p>Depressive symptomer (Depressive symptoms) Ved længste follow-up (min. 6 måneder)</p> <p>6 Vigtig</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>
<p>Øvrige bivirkninger (Other side-effects) Efter endt behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [45] med inkluderede studier: CladderMicus 2018. **Basalinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie.
3. Dette outcome blev målt ved brug af Inventory of Depressive Symptoms - Self Report (IDS-SR)
4. Systematisk oversigtsartikel [45] med inkluderede studier: CladderMicus 2018. **Basalinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald. **Upræcist effekttestimat:**

Alvorlig. Kun data fra ét studie.

6. Systematisk oversigtsartikel [45] med inkluderede studier: CladderMicus 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

7. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie.

8. Systematisk oversigtsartikel [45] med inkluderede studier: CladderMicus 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

9. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding af deltagere, manglende blinding i evalueringen, frafald. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie.

8 - PICO 6: Kognitiv remediering

Kognitiv remediering er en nyere psykologisk behandlingsform, der er målrettet den kognitive funktionsnedsættelse, som ofte ledsager psykiatriske lidelser. Metoden er inspireret af traditionen for kognitiv genoptræning ved erhvervet hjerneskade (neuro-rehabilitering). Kognitiv remediering kan defineres som et paraplybegreb, der involverer flere forskellige terapeutiske interventionsmetoder rettet mod kognitive processer som opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner med det formål at forbedre formåen mht. de trænedede kognitive domæner.

Kognitiv remediering er bedst undersøgt hos patienter med skizofreni [50]. Idet patienter med vanskeligt behandlelig depression også har vist sig at have kognitive forstyrrelser [52], vil en behandling målrettet den kognitive dysfunktion evt. vise sig at forbedre patientens mulighed for at håndtere symptomer, samt forbedre funktionsniveau i hverdagen.

Svag Anbefaling Mod

Anvend ikke kognitiv remediering som tillæg til antidepressiv behandling rutinemæssigt til patienter med vanskeligt behandlelig depression, da den gavnlige effekt er usikker, og det forventelige ressourceforbrug vil overstige fordelene.

Der skal bemærkes, at emnet er utilstrækkelig belyst og baseret på et enkelt lille studie med alvorlige metodologiske begrænsninger.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Det inkluderede studie viser, at kognitiv remediering forbedrer visse af de udvalgte domæner indenfor den kognitive funktionsevne, uden at der er en positiv effekt på funktionsniveauet. Effekten på de depressive symptomer, remission og respons er ikke rapporteret. Det forventes ikke, at kognitiv remediering medfører væsentlige bivirkninger, men dette var ikke belyst i det inkluderede studie.

Samlet set er der ingen evidens for, at kognitiv remediering medfører klare fordele for patienter med vanskelig behandlelig depression.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensen er baseret på ét randomiseret kontrolleret forsøg med i alt 33 deltagere, hvoraf 17 blev randomiseret til interventionen og 16 til ventelisten.

Tiltroen til resultaterne er meget lav, idet der er tale om et enkelt lille studie, som i øvrigt er begrænset af en høj risiko for bias.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der synes at være en stor interesse blandt patienter og i patientorganisationer, fx Depressionsforeningen, for anvendelse af metoder, som forbedrer kognitionen hos depressionsramte, idet svækkede kognitive evner er et stort problem for patienterne i hverdagen. Metoden opfattes af nogle patienterne som relativt let at anvende, dog vil nogle patienter være så deprimerede, at de ikke vil magte at træne den kognitive funktion.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

Arbejdsgruppen forventer, at anvendelsen af metoden vil kræve store ressourcer, da den er dyr og tidskrævende. Derfor er der på nuværende tidspunkt ikke belæg for, at potentielle fordele opvejer brugen af ressourcer.

Rationale

I sin vurdering har arbejdsgruppen lagt vægt på:

- Manglende evidens for gavnlig effekt af interventionen på de kritiske effektmål.
- Misforhold mellem beskeden effekt og formentlig stort forbrug af ressourcer.
- Der vil formentlig være en vis variation i patientpræferencer.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med vanskeligt behandlelig depression og aktuell moderat til svær depressiv episode
- Intervention:** Kognitiv remediering administreret minimum 2 timer ugentligt i 6 uger
- Sammenligning:** Vanlig behandling (TAU)

Sammenfatning**Effektivitet**

Det inkluderede studie viser, at kognitiv remediering forbedrer enkelte udvalgte kognitive domæner, men har ingen signifikant effekt på funktionsevnen.

Effekten af interventionen på remission er ikke blevet belyst. Arbejdsgruppen er derfor usikker på effekten af kognitiv remediering på dette outcome.

Tolerabilitet

Risikoen for alvorlige bivirkninger som indlæggelse og selvmordsforsøg er ikke blevet belyst. Arbejdsgruppen forventer ikke, at kognitiv remediering øger risikoen for disse outcome i betydelig grad.

Tiltroen til evidensen

Der er en meget lav tiltro til disse resultater, idet disse er baseret på et enkelt lille studie med høj risiko for bias.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		TAU	Kognitiv remediering		
Remission (Remission) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi er usikre på, om kognitiv remediering påvirker chancen for remission i betydelig grad.
Indlæggelse (Hospitalization) Efter endt behandling 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at kognitiv remediering øger risikoen for indlæggelse i betydelig grad.
Selvmodsforsøg (Suicidal attempt) Efter endt behandling					Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome. Vi forventer ikke, at kognitiv remediering øger risikoen for selvmodsforsøg i

9 Kritisk				betydelig grad.
Remission (Remission) Ved længste follow-up (mindst 6 måneder)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Frafald (All-cause discontinuation) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Respons (Response) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Funktionsniveau (Level of functioning) Efter endt behandling	Lavere bedre Baseret på data fra: 33 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.12 lavere (CI 95% 0.8 lavere - 0.56 højere)	Lav Pga. alvorlig risiko for bias, manglende overførbarhed og alvorlig upræcist effektestimater ²	Det er usikkert, hvorvidt kognitiv remediering påvirker funktionsniveau efter endt behandling
9 Kritisk				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Livskvalitet (Quality of life) Efter endt behandling				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.

6 Vigtig				
Depressive symptomer (Depressive symptoms) Ved længste follow-up (min. 6 måneder)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				
Kognitiv funktionsniveau (Cognitive functioning) Efter endt behandling	Baseret på data fra 33 patienter i 1 studier. ³	Der var en signifikant effekt af kognitiv remediering på 2 ud af 3 undersøgte kognitive domæner: 1) opmærksomhed og bearbejdningshastighed (Cohen's d = 1.07), 2) verbal læring og hukommelse (Cohen's d = 0.65). Der var ingen signifikant effekt på de eksekutive funktioner.	Meget lav Pga. alvorlig risiko for bias, kun et studie og manglende overførbare ⁴	Kognitive remediering medfører muligvis et øget kognitivt funktionsniveau.
6 Vigtig				
Øvrige bivirkninger (Other side-effects) Efter endt behandling	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen studier, der opgjorde dette outcome.
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [51] med inkluderede studier: Bowie 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie.
3. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [49],
4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Selektiv rapportering af outcome, manglende blinding. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie.

9 - Baggrund

I Danmark anslås punktprævalensen af depression blandt voksne at være ca. 3% svarende til ca. 150.000 personer [53]. Depression medfører stor lidelse for de pågældende patienter og pårørende samt betydelige omkostninger for det danske samfund. Det er anslået, at området årligt koster 10 mia. kr., hvoraf en fjerdedel går til behandling, mens resten er udgifter til sociale ydelser. Svær unipolar depression, eller Major Depressive Disorder (MDD), vil således ifølge World Health Organisation (WHO) inden for en tidsramme af 20 år være blandt de to mest belastende sygdomme i verden, hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet.

Blandt mennesker med moderat til svær depression skønnes kun 65% (ca. 87.000 personer) at blive diagnosticeret eller komme i behandling, hvoraf 14% (ca. 13.000 personer) bliver udredt og behandlet uden en tilfredsstillende effekt [54]. Meget tyder på, at jo længere tid, der går inden behandling iværksættes, jo sværere vil depressionen være at behandle [55] og dermed øges risikoen for et kronisk behandlingsresistent forløb. Desuden vil en depression, der fortsætter over længere tid true patientens sociale og familiære relationer samt øge risikoen for afskedigelse og udstødelse af arbejdsmarkedet.

Depression viser sig på mange måder, men præsenterer sig typisk med vedvarende tristhed, træthed og manglende lyst og interesse samt manglende selvværd, isolationstendens, selvbeprejdelser, nedsat appetit og vægttab, tab af livslyst og måske selvmordstanker og/eller -planer. I alvorlige tilfælde kan der være psykotiske symptomer i form af hallucinationer og vrangforestillinger. Depression inddeles i mild, moderat og svær depression. Patienter med depression har en overhyppighed af selvmord, og efter bedring er tilbagefald hyppige og forekommer med stigende frekvens afhængigt af, hvor mange depressioner man tidligere har haft [56]. Nogle får kronisk depression, hvor de depressive symptomer fortsætter igennem flere år. Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser, som fx angstlidelser og personlighedsforstyrrelser, og kan optræde i forbindelse med alvorlige fysiske lidelser, som fx diabetes, kræft og hjertesygdom. Herudover er misbrugsproblemer også almindelige hos patienter med depression. Depression er en potentielt livstruende tilstand. Undersøgelser af selvmordssofre tyder på, at man hos omkring 60% retrospektivt kan stille en depressionsdiagnose. Omvendt viser retsmedicinske undersøgelser af ofre for selvmord, at under 25% har været i antidepressiv behandling [58].

Hvis patienten med depression tidligere har haft maniske eller hypomane episoder, betegnes sygdommen *bipolar depression* som led i en bipolar lidelse. Patienter med bipolar depression responderer dårligere på antidepressiv medicin, hvorfor en del af patienterne med behandlingsresistent depression formentlig vil have en ikke-diagnosticeret bipolar depression og senere i forløbet vil udvikle mani eller hypomani.

Et systematisk studie viser, at behandles depressioner med kombinationer af antidepressiv medicin samt psykoterapi kan man opnå remission hos 67% efter fire niveauer af behandlingsforsøg [57]. En tredjedel af patienter med depression responderer således ikke tilfredsstillende på behandling, og tilbagefald er hyppige hos denne patientgruppe.

Der er ikke nogen international konsensus vedr. definitionen af behandlingsresistent depression. Desuden er skillelinjen mellem patienter med depression, der responderer på behandling og patienter, der ikke gør, ikke skarp. Behandlingsresistens kommer således i flere grader og med flere dimensioner, sådan som det fx afspejles i "Maudsley staging method for treatment resistance in depression" [59]. Arbejdsgruppen har diskuteret en operationel definition af "vanskeligt behandlelig depression", som er angivet under 'Afgrænsning af patientgruppen' i Indledningen. Arbejdsgruppen fandt, at begrebet ville være for snævert defineret, hvis man fx stillede som betingelse, at patienten også skulle have gennemgået en serie ECT. Det skal understreges, at patienter med kronisk depression også er inkluderet i definitionen "vanskeligt behandlelig depression". Dette skyldes bl.a., at kronisk depression forekommer relativt hyppigt og er udfordrende behandlingsmæssigt. Der estimeres, at omkring 20% af alle depressioner bliver kroniske, dvs. der er tale om uændrede depressive symptomer i mindst to år uanset behandling [60][61].

En del patienter behandles udelukkende medicinsk evt. med flere forskellige typer antidepressiva, og det vil være vigtigt at vide om disse patienter kunne tilbydes kognitiv adfærdsterapi, eller andre former for behandling, hvis de stadig ikke er kommet i remission efter to tilstrækkelige forsøg med antidepressiv medicin fra forskellige klasser. Litteraturen er sparsom på dette område, men et systematisk review tyder således på, at patienter, der ikke har gavn af medicinsk antidepressiv behandling, kan have gavn af psykoterapi [62]. Se i øvrigt [National Klinisk Retningslinje for Non-farmakologisk behandling af unipolar depression \(2016\)](#), hvor der gives en svag anbefaling for at tilbyde patienter med kronisk og medicinsk svært behandlelig depression et psykoterapeutisk forløb.

Det er imidlertid klinisk erfaring, at patienter med vanskeligt behandlelige depressioner sjældent får systematiserede tilbud om evidensbaseret behandling. Det betyder dels som nævnt, at nogle patienter vil udvikle et kronisk forløb, dels at omkring 60% [57] trods behandling vil have restsymptomer, fx i form af kognitive forstyrrelser, rumination, svær træthed og apati. Udover at medføre et handicap, som kan vanskeliggøre rehabiliteringen, er sådanne restsymptomer sikre prædiktorer for tilbagefald af depressionen ved ophør med behandlingen.

Arbejdsgruppen forventer således, at en NKR på dette område kan bidrage til at højne den faglige standard for depressionsbehandlingen i Danmark, hvilket vil have stor betydning for mange mennesker. Derudover er arbejdsgruppen klar over, at mange andre behandlingsprincipper kunne have været valgt som emner for PICO-spørgsmål, men som nævnt i indledningen har der været meget snævre rammer for, hvad vi har kunnet beskæftige os med.

10 - Implementering

Styregruppen har i samarbejde med Dansk Psykiatrisk Selskab taget initiativ til to medlemsmøder, hvor målgruppen er medlemmer af Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Psykolog Forening og Dansk Sygepleje Selskab. Møderne skulle have været afholdt i henholdsvis København og Aarhus i foråret 2020, men pga. COVID-19-krisen er møderne blevet udskudt til vinteren 2020/2021. Under møderne vil den Nationale Kliniske Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression blive præsenteret og diskuteret mhp. at udbrede kendskabet til den, så den også vil blive brugt i den psykiatriske behandling af patienter med vanskelig behandlelig depression.

11 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres tre år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet. Derved kan der tages nye behandlingsprincipper op.

Videre forskning

Den nuværende evidens for behandling af vanskeligt behandlelig depression er meget begrænset. I nærværende NKR er der identificeret en tydelig mangel på forskningsviden til behandling af denne patientgruppe. Der er alt for få randomiserede kontrollerede forsøg på området. Kun ét af vores seks PICO-spørgsmål (rTMS) er belyst af 19 randomiserede kontrollerede forsøg. Antallet af studier, der dannede evidensgrundlaget for de resterende fem PICO-spørgsmål, er mellem 1 og 4. Derudover er den metodologiske kvalitet af studierne, og dermed vores tiltro til studiernes resultater overvejende lav. Tiltroen til evidensens er højest vurderet moderat, og dette er tilfældet for kun ét PICO (rTMS). For de resterende fem PICO-spørgsmål er tiltroen lav til meget lav.

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at forskning i nyere behandlinger af vanskeligt behandlelig depression opprioriteres, hvilket skal modtages som et opråb til både forskere og bevillingsgivere. Flere randomiserede kontrollerede forsøg af høj kvalitet bør gennemføres for de fem PICO, som har lav tiltro til evidens. Også for det ovenfor nævnte eneste PICO-spørgsmål, der er dækket af 19 studier af samlet moderat kvalitet (rTMS), vil der fortsat være behov for forskning. Dette med sigte på at udvikle og kvalificere metoden, herunder øge effektiviteten, forkorte behandlingstiden og minimere bivirkninger. Udover forskning i de nævnte behandlingsmetoder er der i høj grad brug for forskning i andre behandlinger både psykoterapeutiske og biologiske til denne patientgruppe.

Specifikke forskningsområder indenfor vanskeligt behandlelig depression

Der er behov for forskning i afgrænsningen af patientgruppen, idet evidensen peger på, at behandlingsresistens ikke relevant afgrænses ved et dikotomisk mål - til stede eller ikke tilstede. Der er behov for at udvikle og afprøve dimensionelle modeller for behandlingsresistens, som tillige inddrager særlige karakteristika ved patienten og patientens sygdomsforløb, som med fordel kan udforskes for prædiktorer og moderatorer af effekter. Dette vil kunne bibringe specifik viden om personalisering af behandlingen til den enkelte patients særlige karakteristika, mhp. at kunne øge præcision af behandlingen og herved den samlede effekt af behandlingstiltag overfor patientgruppen.

Arbejdsgruppen anbefaler at følge den kliniske administration og effekt, herunder bivirkninger af nyere behandlinger til patienter med vanskeligt behandlelig depression, hvor der systematisk indsamles klinisk viden og erfaring. Dette mhp. en bedre forståelse af patientgruppens behandlingsbehov og respons, herunder at sikre patientsikkerheden. Og dette kan med fordel realiseres gennem specialiserede behandlingenheder og en national database.

Fælles for de undersøgte fokuserede spørgsmål er, at der ofte manglede svar på kritiske outcomes. Det meste forskning har fokuseret på symptomreduktion, samt til en vis grad livskvalitet og trivsel, mens områderne som fx patient-definerede outcomes, negative outcomes (forværring som følge af behandlingen), eller økonomiske outcomes (fx funktion eller anvendelse af sundhedsydelse), er meget mindre udforsket. Der er behov for at forske i relevante outcomes, herunder særligt de outcomes, som patienten oplever, har værdi. Fra et samfundsmæssigt perspektiv bør forskningen også opprioritere at anvende outcome-mål, såsom patienternes generelle funktionsniveau i hverdagen, fx Disability-Adjusted Life Year (DALY) samt den længerevarende effekt af behandlingen.

Depression er særligt kendetegnet ved nedsat stemningsleje, energi og lyst, samt ændringer i den kognitive funktion. Arbejdsgruppen finder, at den forstyrrede kognitive funktion ved affektiv lidelse kan være involveret i fastholdelsen af vanskeligt behandlelig depression. Der er to tilgange til at afhjælpe den ændrede kognitive funktion: a) at træne den kognitive funktion generelt og b) psykologiske interventioner der retter sig imod ændring af den u hensigtsmæssige informationsbearbejdning (fx repetitiv negativ tænkning og opmærksomhedsfunktion påvirket af negativ affekt). Der er brug for forskning i interventioner, der både kan forbedre den generelle kognitive funktion og den depressions-relaterede forvrængede informationsbearbejdning. Forskningen indenfor området bør fokusere på outcomes, der relaterer sig til bedring af patientens dagligdagsfunktion, livskvalitet, samt forebyggelse af tilbagefald.

12 - Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybende beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens [Metodehåndbog 2018 - Model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer](#).

Der var på forhånd blevet formuleret seks PICO-spørgsmål af professor Poul Videbech og specialpsykolog Stine Bjerrum Møller. Medlemmer af arbejdsgruppen har under det første arbejdsgruppemøde haft lejlighed til at præsentere deres egne forslag til nye PICO-spørgsmål. I alt blev der diskuteret 20 PICO-spørgsmål, og arbejdsgruppen har valgt de seks, der blev vurderet mest relevante at arbejde med.

Styre- og arbejdsgruppen har fulgt den ovenfor nævnte metodehåndbog. For en detaljeret beskrivelse af litteratursøgningen, sorteringen, og evidensvurderinger se kapitel 15. De efterfølgende trin i arbejdet beskrives nedenfor.

Metaanalyser

De ekstraherede data for hvert enkelt PICO blev overført fra Covidence til Review Manager, version 5.3. Metodekonsulenten har derefter foretaget vurdering af, hvorvidt der var indikation for at udføre metaanalyser. Binære outcomes, som fx remission og respons, blev præsenteret som relativ risiko estimator, mens kontinuerte outcomes, som fx depressive symptomer, blev præsenteret som den standardiserede gennemsnitlige forskel (Standardized Mean Difference, SMD). For outcomes, hvor det ikke var muligt eller hensigtsmæssigt at udregne et estimat, blev resultaterne beskrevet i en narrativ analyse. Dette gjorde sig både gældende, hvis det fagligt blev vurderet at interventioner, opfølgningstider osv. ikke var sammenlignelige, og hvis heterogeniteten målt ved I^2 var uhensigtsmæssig høj, defineret som ca. 70% eller derover. I de tilfælde, hvor der udførtes metaanalyser, blev dette i alle tilfælde gjort som random effects og med invers-varians vægtning. Ved tilfælde af kontinuerte outcomes blev endpoint scores foretrukket over "ændring fra baseline" scores, hvis begge var rapporteret. I et enkelt tilfælde (intravenøs ketamin) angav nogle studier endpoint scores og andre angav "ændring fra baseline". Der blev valgt at kombinere disse i samme metaanalyse, da det ikke var meningsfuldt at importere en standardafvigelse for evt. manuelt udregnede ændringer fra baseline (grundet forskellige skalaer og for få studier). Efterfølgende blev der foretaget sensitivitetsanalyser på dette valg, hvor ændring fra baseline og importerede standardafvigelse på denne ændring alligevel blev udregnet manuelt. Dette havde ingen nævneværdig indflydelse på resultaterne af metaanalysen.

GRADE og evidensprofiler

GRADE-vurderingen af evidensen blev foretaget på to niveauer: 1) de enkelte outcomes og 2) overordnet GRADE for hele det fokuserede spørgsmål. GRADE blev udført af to uafhængige reviewere. Det var samme reviewere, som havde foretaget risiko for bias vurdering og dataekstraktion for det pågældende fokuserede spørgsmål i samråd med metodekonsulenten og fagkonsulenten.

Anbefalinger

For hvert enkelt PICO blev data overført fra det værktøj, hvor metaanalyser foretages (Review Manager, version 5.3) til MAGICapp, som er et program anvendt til udarbejdelse af NKR. I MAGICappen blev evidensprofiler og anbefalinger udarbejdet af fagkonsulenten. Evidensprofilen for hvert PICO blev derefter præsenteret for arbejdsgruppen som et grundlag for en anbefaling. En anbefaling blev for hvert PICO formuleret under arbejdsgruppemøder. Ved formuleringen har arbejdsgruppen taget udgangspunkt i evidensprofilen og de fire domæner af nøgleinformationer beskrevet i Metodehåndbogen (gavnlig effekt versus skadelige virkninger, kvalitet af evidensen, patientpræferencer, andre overvejelser). Hvis arbejdsgruppen ikke kunne opnå enighed mht. en anbefaling, blev der foretaget en afstemning.

Særlige metodologiske bemærkninger for PICO 1

For PICO 1 blev der fundet en oversigtsartikel, som blev vurderet af tilstrækkelig kvalitet for, at man kun bruge artiklens estimater for NKR. Oversigtsartiklen har svaret på 3 ud af 14 outcome (remission, respons og depressive symptomer efter endt behandling). Derfor blev de primære studier fra denne oversigtsartikel fuldtekstscrenet mhp. at vurdere, om disse studier beskriver de manglende outcomes. Man fandt 15 studier, som beskrev yderligere outcomes som krampeanfald, muskelsammentrækninger i ansigtet, hovedpine og frafald. Screening af de studier og dataekstraktion af de inkluderede 15 studier blev foretaget af to uafhængige reviewere. Ved uenighed blev konsensus opnået ved diskussion.

Særlige metodologiske bemærkninger for PICO 2

Litteratursortering for PICO 2 resulterede i, at der blev fundet fire studier, som anvendte *intravenøs* administrationsvej og to studier med *intranasal* administrationsvej. Det var uhensigtsmæssigt både fra det kliniske og metodologiske perspektiv at forbinde resultater af disse studier. Derfor vurderede man, at de fire intravenøse studier vil danne grundlag for evidensprofilen og anbefalingen, mens de to studier af den intranasale esketamin bliver narrativt beskrevet i sammenfatning af evidens uden at indgå i evidensprofilen eller at danne grundlag for anbefalingen.

Fortolkning af effektestimater

For en beskrivelse af evidensprofiler samt fortolkning af effektestimater henvises til Metodehåndbogen 2018.

13 - Fokuserede spørgsmål

For en uddybende beskrivelse af de spørgsmål denne kliniske retningslinje besvarer se venligst dokumentet vedr. fokuserede spørgsmål [her](#).

14 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Ved evidens vælges en af de første fire typer af anbefalinger. Er der ikke fundet evidens vælges i stedet en god praksis anbefaling.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Der er således følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for

Ordlyd: Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Svag/betinget anbefaling for

Ordlyd: Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag/betinget anbefaling for:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogle vil afstå.
- Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag/betinget anbefaling imod

Ordlyd: Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage/betingede anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogle vil ønske den.
- Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod

Ordlyd: Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro til, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.
- Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
- Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

For yderligere beskrivelse af de forskellige evidensbaserede anbefalinger se venligst: <http://www.gradeworkinggroup.org>

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

For:

Det er god praksis at...

Imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

15 - Søgebeskrivelse og evidensvurderinger

Søgebeskrivelse

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en på forhånd defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer. Dette er nærmere beskrevet i [Metodehåndbogen](#). Søgningerne er foretaget af søgespecialist fra Aarhus University Library (AU Library), Karen Rodriguez Sigaard, i samarbejde med fagkonsulent Krzysztof Gbyl.

Søgningerne er dokumenteret ved en overordnet søgebeskrivelse (nærværende afsnit) og søgeprotokoller for hvert PICO. Referencehåndteringsværktøjet RefWorks blev brugt til frasortering af dubletter, og programmet Covidence blev anvendt til sortering og ekstrahering af data af de inkluderede referencer. Litteratursøgningen foregik i to trin: 1) sekundærlitteratursøgning og 2) primærlitteratursøgning. Der blev ikke søgt efter retningslinjer, da arbejdsgruppen vurderede, at sandsynligheden for at finde relevante retningslinjer var meget lav. For hvert PICO-spørgsmål blev der først søgt efter sekundærlitteratur (systematiske oversigtsartikler og metaanalyser), som kunne besvare spørgsmålet. Søgningen efter sekundærlitteratur blev tidsbegrænset til de sidste 10 år (2009-2019). Hvis der ikke blev fundet relevante systematiske oversigtsartikler, blev der søgt efter primærestudier. Referencelister af systematiske oversigtartikler blev gennemgået mhp. at finde potentielle relevante primære studier. Disse studier blev gemt i en separat mappe 'Andet litteratur'. Søgningen efter primærlitteratur var tidsbegrænset og omfattede kontrollerede studier med eller uden randomisering. Blev der fundet en systematisk oversigtsartikel, blev primærlitteratur søgt med en tidsmæssig afgrænsning, der blev bestemt af oversigtsartiklens dato for litteratursøgning. Derudover blev søgningen afgrænset til studier publiceret på engelsk og skandinaviske sprog.

Søgningerne blev foretaget i perioden juni – november 2019 i følgende databaser: Medline (PubMed), Embase (Ovid), PsycInfo (Ovid), CINAHL (Ebsco), Cochrane Library. Sekundær- og primærlitteratursøgningerne er udformet som bloksøgninger. Til bloksøgningerne blev benyttet såvel kontrollerede emneord som fritekstermer, som blev kombineret. Én blok, der beskrev populationen, var gennemgående i alle PICO-spørgsmål. Denne blok blev kombineret med en blok, som beskrev intervention for hvert PICO. Søgetermer for disse blokke kan tilgås fra nedenstående links.

Litteratursortering

Et resultat af en søgning blev efter fjernelse af duplikater lagt i Covidence, hvor hele litteratursorteringsprocessen blev gennemført. Både sekundærlitteratur og primærlitteratur blev sorteret i to trin. Først blev artiklerne grovsorteret (på titel og abstract) af en reviewer. De inkluderede artikler blev derefter finsorteret (dvs. ved gennemgang af fuldtekst) af to uafhængige reviewere. Ved uenighed blev konsensus forsøgt opnået ved diskussion. Ved fortsat uenighed blev konsensus opnået ved involvering af en tredje reviewer.

Evidensvurderinger

Kvaliteten af den inkluderede oversigtsartikel blev vurderet ved brug af AMSTAR-værktøjet, mens 'Cochrane risk of bias tool' var anvendt til at bedømme kvaliteten af alle de inkluderede primære studier. Både disse kvalitetsvurderinger og dataekstraktion blev foretaget af to uafhængige reviewere i programmet Covidence. Ved uenighed blev konsensus opnået ved diskussion.

Dokumenter vedr. litteratursøgning, litteratursortering og evidensvurderinger kan tilgås via nedenstående links:

Søgetermer kan tilgås [her](#)

Søgeprotokoller for PICO 1-6 kan tilgås her:

[Søgeprotokol for sekundærlitteratur](#)

[Søgeprotokol for primærlitteratur](#)

Flowcharts over litteratursortering for PICO 1-6 kan tilgås [her](#)

AMSTAR-vurdering kan tilgås [her](#)

Review Manager filer med risiko for bias vurderinger, metaanalyser samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier kan tilgås her:

PICO 1 [PDF](#)
PICO 2a [PDF](#)
PICO 2b [PDF](#)
PICO 3 [PDF](#)
PICO 4 [PDF](#)
PICO 5 [PDF](#)
PICO 6 [PDF](#)

16 - Arbejdsgruppen og styregruppen

Styregruppen

Styregruppen for Den Nationale Kliniske Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression består af:

- Poul Videbech (formand), professor, overlæge, dr. med., Region Hovedstaden, Psykiatrisk Center Glostrup - Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning
- Stine Bjerrum Møller (projektleder), specialpsykolog, forskningsleder, ph.d., Region Hovedstaden, Psykiatrisk Center Stolpegård
- Krzysztof Gbyl (fagkonsulent), speciallæge i psykiatri, ph.d.-studerende, Region Hovedstaden, Psykiatrisk Center Glostrup - Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning
- Carsten Hjorthøj (metodekonsulent), seniorforsker, ph.d., Region Hovedstaden, Psykiatrisk Center København
- Karen Rodriguez Sigaard (søgespecialist), bibliotekar, cand.scient.bibl., Region Midtjylland, AU Library - Det Kgl. Bibliotek
- Line Fønss (sekretær), PA, forskningssekretær, Region Hovedstaden, Psykiatrisk Center Glostrup - Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning

Styregruppen indgår også i arbejdsgruppen.

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for Den Nationale Kliniske Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression består af:

- Martin Balslev Jørgensen, professor, overlæge, dr. med., Psykiatrisk Center København, udpeget af Region Hovedstaden
- Poul Erik Buchholtz, speciallæge i psykiatri, Aarhus Universitetshospital Psykiatrien Skejby, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Aake Packness, sygeplejerske, ph.d., Psykiatrisk Visitationsklinik Region Sjælland, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab
- Klaus Martiny, professor, overlæge, dr. med., Psykiatrisk Center København, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Jonas Meile, speciallæge i almen medicin, Sydhavnens Lægehus, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Maike Andreasen, overlæge, Aarhus Universitetshospital Psykiatrien Skejby, udpeget af Region Midtjylland
- Krista Straarup, specialpsykolog, Aarhus Universitetshospital Psykiatrien Skejby, udpeget af Dansk Psykolog Forening
- Nicolai Ladegaard, specialpsykolog, ph.d., Aarhus Universitetshospital Psykiatrien Skejby, udpeget af Dansk Psykolog Forening
- Claus Havregaard Sørensen, overlæge, Psykiatrisk Afdeling Odense, udpeget af Region Syddanmark
- Birgitte Welcher, ledende overlæge, Psykiatrien Vest, udpeget af Region Sjælland
- Stephen F. Austin, psykolog, seniorforsker, ph.d., Psykiatrisk forskningsenhed Region Sjælland, udpeget af forskningsleder Stine Bjerrum Møller
- Simon Hjerrild, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital Psykiatrien Skejby, udpeget af professor Poul Videbech
- Sune P.V. Straszek, overlæge, ph.d., Aalborg Universitetshospital Psykiatrien, udpeget af Region Nordjylland
- Lise Hogervorst, brugerrepræsentant, udpeget af Depressionsforeningen

Fagkonsulenten, Krzysztof Gbyl, har som en del af styregruppen, jf. ovenfor, været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til retningslinjen til drøftelse i arbejdsgruppen.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#).

Peer review og offentlig høring

Den Nationale Kliniske Retningslinje vedr. vanskelig behandlelig depression har forud for udgivelsen været sendt i høring på den offentlige høringsportal, og direkte blandt følgende høringsparter:

- Sundhedsstyrelsen
- Danske Regioner
- Kommunernes Landsforening (KL)
- SIND - Landsforeningen for psykisk sundhed
- Depressionsforeningen
- Sundheds- og Ældreministeriet
- Dansk Farmakologisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- DASYS - Dansk Sygepleje Selskab
- DSAM - Dansk Selskab for Almen Medicin
- Sundhed Danmark
- Dansk Selskab for affektive lidelser

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Ulrik Frederik Malt, cand.med., professor em. dr. med., Det Medisinske Fakultet, Institut for Klinisk Medisin, Oslo, Norge
- Esben Haugaard, cand.psych., professor, Psykologisk Institut, Århus Universitet, Århus

17 - Forkortelser og begreber

Forkortelse eller begreb	Forklaring
AMSTAR	Et værktøj til vurdering af kvaliteten af systematiske oversigtsartikler (AMSTAR = A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)
CI	Konfidensinterval (CI = Confidence Interval)
Covidence	Et web-baseret referenceprogram, som anvendes til sortering af referencer, risiko for bias vurdering samt dataekstraktion af studier
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DSM-IV eller DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual, udgivet af American Psychiatric Association, den 4. eller 5 udgave.
ECT	Elektrokonvulsiv Terapi (ECT = Electroconvulsive Therapy)
EU	Den Europæiske Union
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Et værktøj til systematisk evaluering af kvaliteten af videnskabelig evidens (GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
ICD-10	International Classification of Diseases, d. 10. udgave, udgivet af World Health Organization
MAGICapp	En digital forfatter- og publikationsplatform i et evidensbaseret økosystem. (MAGIC = Making GRADE the Irresistible Choice)
MDD	Major Depressive Disorder
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKR	National Kliniske Retningslinje
Outcome	Udfald
PICO	Forkortelse for et fokuseret spørgsmål, (Population, Intervention, Comparator, Outcome)
Remission	Et markant fald i depressive symptomer, så patienten betragtes at være fri for dem. Remission er defineret som et bestemt cut-off score i forskellige skalaer, der måler sværhedsgraden af depression, fx en cut-off score for remission i 17-item Hamilton Depressionsskala er 7 eller mindre.
Respons	Mindst 50% reduktion i depressive symptomer målt på en skala, der måler sværhedsgraden af depression, fx Hamilton Depressionsskala.
Review	Et program anvendt til at udføre metaanalyser, version 5.3

Forkortelse eller begreb	Forklaring
Manager 5.3	
RCT	Randomiserede Kontrollerede Forsøg (RCT = Randomized Controlled Trial)
RNT	Repetitiv Negativ Tænkning
Rumination	Vanemæssig maladaptiv tænkestil fokuseret på negativ affekt og trusselsperception
RR	Relativ risiko (RR = Relative Risk)
SMD	Den standardiserede gennemsnitlige forskel (SMD = Standardized Mean Difference)
TAU	Vanlig behandling (TAU = Treatment as Usual)
WHO	Verdenssundhedsorganisation (WHO = World Health Organisation)

Referencer

- [1] Goldet G, Howick J : Understanding GRADE: an introduction.. *Journal of evidence-based medicine* 2013;6(1):50-54 [Pubmed](#) [Journal](#)
- [2] Sehatzadeh S., Daskalakis Z.J., Yap B., Tu H.A., Palimaka S., Bowen J.M., O'Reilly DJ : Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades.. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2019;44(3):151-163 [Link](#)
- [3] Berman RM., Narasimhan M., Sanacora G., Miano AP., Hoffman RE., Hu XS., Charney DS., Boutros NN. : A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression.. *Biological psychiatry* 2000;47(4):332-7 [Journal](#)
- [4] Garcia-Toro M., Mayol A., Arnillas H., Capllonch I., Ibarra O., Crespí M., Micó J., Lafau O., Lafuente L. : Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression.. *Journal of affective disorders* 2001;64(2-3):271-5 [Journal](#)
- [5] Boutros NN., Gueorguieva R., Hoffman RE., Oren DA., Feingold A., Berman RM. : Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression.. *Psychiatry research* 2002;113(3):245-54 [Journal](#)
- [6] Holtzheimer PE., Russo J., Claypoole KH., Roy-Byrne P., Avery DH. : Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation.. *Depression and anxiety* 2004;19(1):24-30 [Journal](#)
- [7] Avery DH., Holtzheimer PE., Fawaz W., Russo J., Neumaier J., Dunner DL., Haynor DR., Claypoole KH., Wajdik C., Roy-Byrne P. : A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression.. *Biological psychiatry* 2006;59(2):187-94 [Journal](#)
- [8] O'Reardon JP., Solvason HB., Janicak PG., Sampson S., Isenberg KE., Nahas Z., McDonald WM., Avery D., Fitzgerald PB., Loo C., Demitrack MA., George MS., Sackeim HA. : Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial.. *Biological psychiatry* 2007;62(11):1208-16 [Journal](#)
- [9] Bretlau LG., Lunde M., Lindberg L., Undén M., Dissing S., Bech P. : Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial.. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(2):41-7 [Journal](#)
- [10] Mogg A., Pluck G., Eranti SV., Landau S., Purvis R., Brown RG., Curtis V., Howard R., Philpot M., McLoughlin DM. : A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression.. *Psychological medicine* 2008;38(3):323-33 [Journal](#)
- [11] Triggs WJ., Ricciuti N., Ward HE., Cheng J., Bowers D., Goodman WK., Kluger BM., Nadeau SE. : Right and left dorsolateral prefrontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial.. *Psychiatry research* 2010;178(3):467-74 [Journal](#)
- [12] George MS., Lisanby SH., Avery D., McDonald WM., Durkalski V., Pavlicova M., Anderson B., Nahas Z., Bulow P., Zarkowski P., Holtzheimer PE., Schwartz T., Sackeim HA. : Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial.. *Archives of general psychiatry* 2010;67(5):507-16 [Journal](#)
- [13] Fitzgerald PB., Hoy KE., Herring SE., McQueen S., Peachey AV., Segrave RA., Maller J., Hall P., Daskalakis ZJ. : A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression.. *Journal of affective disorders* 2012;139(2):193-8 [Journal](#)
- [14] Blumberger DM., Mulsant BH., Fitzgerald PB., Rajji TK., Ravindran AV., Young LT., Levinson AJ., Daskalakis ZJ. : A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression.. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2012;13(6):423-35 [Journal](#)

- [15] Chen SJ, Chang CH, Tsai HC, Chen ST, Lin CCh. : Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression.. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013;9 397-401 [Journal](#)
- [16] Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, Brown PE, Downar J, Vila-Rodriguez F, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. : Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study.. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2016;41(4):E58-66
- [17] Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, Politis A, Soldatos CR, Psarros C. : Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial.. *The journal of ECT* 2017;33(3):190-197 [Journal](#)
- [18] Bakim B, Uzun UE, Karamustafalioglu O, Ozcelik B, Alpak G, Tankaya O, Cengiz Y, Yavuz BG : The Combination of Antidepressant Drug Therapy and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Depression. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012;22(3):244-253 [Journal Link](#)
- [19] Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, Wilson L, Roy-Byrne P. : Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data.. *The Journal of nervous and mental disease* 1999;187(2):114-7 [Journal](#)
- [20] Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, Hess CW, Fisch HU, Schlaepfer TE. : Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients.. *Psychiatry research* 2004;126(2):123-33 [Journal](#)
- [21] Su TP, Huang CC, Wei IH. : Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients.. *The Journal of clinical psychiatry* 2005;66(7):930-7 [Journal](#)
- [22] Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. : Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression?. *Neuroscience* 2010;167(2):323-8 [Journal](#)
- [23] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 1 rTMS vs kontrol - meta-analyse. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;
- [24] Mutz J, Edgcombe D, Brunoni A, Fu C : Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham controlled trials. *BioRxiv* 2018; [Journal](#)
- [25] Su T-P, Chen M-H, Li C-T, Lin W-C, Hong C-J, Gueorguieva R, Tu P-C, Bai Y-M, Cheng C-M, Krystal JH : Dose-related effects of adjunctive ketamine in Taiwanese patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(13):2482-2492
- [26] Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, Pinter C, Murrough JW, Sanacora G, Shelton RC, Kurian B, Winokur A, Fava M, Manji H, Drevets WC, Van Nueten L. : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2016;173(8):816-26 [Journal](#)
- [27] Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, Tadic A, Sienaert P, Wiegand F, Manji H, et al. : Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: a Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry* 2016;80(6):424-431 [Journal Link](#)
- [28] Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Johnson-Akeju O, Swee MB, Pavone KJ, Petrie SR, Dording C, Mischoulon D, Alpert JE, Brown EN, Baer L, Nock MK, Fava M, Cusin C, Akeju O : Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 2019;243 516-524 [Journal Link](#)
- [29] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, Thase ME, Winokur A, Van Nueten L, Manji H, et al. : Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75(2):139-148 [Journal Link](#)

- [30] Andrade C : Ketamine for Depression, 1: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry* 2017/04/;78(4):e415-e419 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [31] Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, Ravindran A, Gaillard R, Ameen HVD, Preskorn S, Manji H, Hough D, Drevets WC, Singh JB : Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1).. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2019;22(10):616-630 [Pubmed](#) [Journal](#)
- [32] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 2a Intravenøs ketamin/ esketamin vs placebo - meta-analyse. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;
- [33] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 2b Intranasal esketamin vs placebo - meta-analyse. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;
- [34] Goel N., Terman M., Terman J.S., Macchi M.M., Stewart JW : Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression.. *Psychological medicine* 2005;35(7):945-955 [Link](#)
- [35] Perera S, Eisen R, Bhatt Meha, Bhatnagar Neera, de Souza Russell, Thabane Lehana, Samaan Zainab : Light therapy for non-seasonal depression: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open* 2016;2(2):116-126 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [36] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 3 Lysterapi vs kontrol. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;
- [37] 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.. *The American journal of psychiatry* 2005;162(4):656-62 [Pubmed](#)
- [38] 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.. *The New England journal of medicine* 2000;342(20):1462-70 [Pubmed](#)
- [39] Wiersma J.E., Van Schaik D.J., Hoogendorn A.W., Dekker J.J., Van H.L., Schoevers R.A., Blom M.B., Maas K., Smit J.H., McCullough J.P., Beekman A.T., Van Oppen P. : The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: a randomized controlled trial.. *Psychotherapy and psychosomatics* 2014;83(5):263-269
- [40] Michalak J., Schultze M., Heidenreich T., Schramm E. : A randomized controlled trial on the efficacy of mindfulness-based cognitive therapy and a group version of cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronically depressed patients.. *Journal of consulting and clinical psychology* 2015;83(5):951-963
- [41] Kocsis J.H., Gelenberg A.J., Rothbaum B.O., Klein D.N., Trivedi M.H., Manber R., Keller M.B., Leon A.C., Wisniewski S.R., Arnow B.A., Markowitz J.C., Thase M.E., Friedman R.A., Friedman E.S., Howland R.H., Barkin J., Vivian D., Dowling F., D'Zurilla T., Sunderajan P., Morris D., Kleiber B., Dunlop B., Ninan P.T., Garlow S.J., Misiaszek J., Miller I., Keitner G., Raffa S., Schatzberg A.F., Brent Solvason H., McCullough J. : Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: The REVAMP trial.. *Archives of General Psychiatry* 2009;66(11):1178-1188
- [42] McCullough Jr. JP : Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *Journal of Clinical Psychology* 2003;59(8):833-846 [Journal Link](#)
- [43] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 4 CBASP vs kontrol - metaanalyse. Dansk Psykiatrisk Selskab 2020;
- [44] Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijzen JN, T. Donders AR, Becker ES, Spijker J, Cladder-Micus MB : Mindfulness-based cognitive therapy for patients with chronic, treatment-resistant depression: A pragmatic randomized controlled trial. *Depression & Anxiety* (1091-4269) 2018;35(10):914-924 [Journal Link](#)

[45] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 5 Psykoterapi målrettet rumination vs kontrol. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[46] Spinhoven P, Klein N, Kennis M, Cramer AOJ, Siegle G, Cuijpers P, Ormel J, Hollon SD, Bockting CL : The effects of cognitive-behavior therapy for depression on repetitive negative thinking: A meta-analysis.. Behaviour research and therapy 2018;106 71-85 [Pubmed Journal](#)

[47] Gaynes B : Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression.. The Journal of clinical psychiatry 2016;77 Suppl 1 4-8 [Pubmed Journal](#)

[48] Watkins E : Psychological treatment of depressive rumination. Current Opinion in Psychology 2015;4 32-36

[49] Bowie C.R., Gupta M., Holshausen K., Jokic R., Best M., Milev R. : Cognitive remediation for treatment-resistant depression: Effects on cognition and functioning and the role of online homework.. Journal of Nervous and Mental Disease 2013;201(8):680-685 [Link](#)

[50] Barlati S, Deste G, De Peri L, Ariu C, Vita A : Cognitive remediation in schizophrenia: current status and future perspectives. Schizophr Res Treatment 2013;2013 156084-156084 [Pubmed Journal Link](#)

[51] NKR for vanskeligt behandlelig depression: PICO 6 Kognitiv remediering vs kontrol. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[52] Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD : Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis.. Psychological medicine 2014;44(10):2029-40 [Pubmed Journal](#)

[53] Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, Vestergaard M, Bech P : Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. Nordic Journal of Psychiatry 2014///;68(7):507-512 [Journal](#)

[54] Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M : Incidence of, risk factors for, and changes over time in treatment-resistant depression in Denmark: a register-based cohort study.. Journal of Clinical Psychiatry 2018///;79(4):1-7

[55] Hjerrild S, Videbech P : The duration of untreated depression is associated with a poor treatment response. Ugeskr Læger 2014;5 343-436

[56] Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H : Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective.. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2003;253(5):236-40 [Pubmed](#)

[57] Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M : The STAR*D study: treating depression in the real world.. Cleveland Clinic journal of medicine 2008;75(1):57-66 [Pubmed](#)

[58] Drasch G, Dahlmann F, von Meyer L, Roeder G, Eisenmenger W : Frequency of different anti-depressants associated with suicides and drug deaths.. International journal of legal medicine 2008;122(2):115-21 [Pubmed](#)

[59] Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ : The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms.. The Journal of clinical psychiatry 2009;70(7):952-7 [Pubmed Journal](#)

[60] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report.. The American journal of psychiatry 2006;163(11):1905-17 [Pubmed](#)

[61] Satyanarayana S, Enns MW, Cox BJ, Sareen J : Prevalence and correlates of chronic depression in the canadian community health survey: mental health and well-being.. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie 2009;54(6):389-98 [Pubmed](#)

[62] Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW : Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant

depression: a systematic review.. Journal of general internal medicine 2011;26(6):643-50 [Pubmed Journal](#)

[63] Fokuserede spørgsmål (PICO) for NKR for vanskelig behandlelig depression. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[64] Søgeprotokol for NKR for vanskelig behandlelig depression - Sekundærlitteratur . Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[65] Søgeprotokol for NKR for vanskelig behandlelig depression - Primærlitteratur . Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[66] Søgetermer for litteratursøgning for NKR for vanskelig behandlelig depression. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[67] Flowcharts over litteratursøgning for NKR for vanskelig behandlelig depression. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[68] AMSTAR vurdering af systematiske review for NKR for vanskelig behandlelig depression. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;

[69] Habilitetserklæringer for NKR for vanskelig behandlelig depression. Dansk Psykiatrisk Selskab 2019;