



Dansk Depressionsdatabase

Dokumentalistrapport

Version 2.0

Juni 2014



Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest
c/o Regionshuset Århus, Olof Palmes Allé 15, DK-8200 Århus N
Telefon: (+45) 8728 4981
E-mail: Fagligkvalitet@rm.dk
www.KCKS.dk



Indholdsfortegnelse

Forord	4
Styregruppens medlemmer	6
Introduktion	7
Patientpopulation: Diagnose- og inklusionskriterier	8
Indikatorer: Definition og evidensgrundlag.....	9
Depression: Omfang og problematik.....	9
Indikatorer	10
Evidensgrundlag for indikatorer	10
1. Andelen af indlagte patienter, der vurderes af speciallæge i psykiatri.....	10
2. Somatisk differentialdiagnostik	10
3. Sociale støttebehov.....	12
4.-5. Depressionens sværhedsgrad.....	13
6.-7. Selvmordsrisiko.....	14
8. Psykoterapi	16
9. Pårørendekontakt.....	17
10. Planlagt opfølgning.....	18
11. Genindlæggelse.....	18
12. 30-dages dødelighed.....	19
Udeladte indikatorer	19
Udredning af kognitiv funktion	19
Udredning ved diagnostisk instrument.....	20
Varighed af ubehandlet depression	20
Udløsende og vedligeholdende faktorer	21
Depressionens sværhedsgrad ved Major Depression Inventory (MDI)	21
Misbrug samt anden psykisk komorbiditet.....	22
Medicinsk antidepressiv behandling.....	22
Elektrokonvulsiv terapi (ECT)	22
Vedligeholdelses- og forebyggelsesbehandling.....	23
Psykoedukation.....	23
Fysisk aktivitet	24
Opfølgning ved psykolog/egen læge.....	24
Referencer	24



Forord

Hermed foreligger opdateringen af dokumentalistrapporten, der beskriver evidensen for de enkelte indikatorer og indikatorgruppens faglige begrundelser for valget af disse. Formålet med indikatorerne og de tilhørende standarder er at skaffe samlet viden om kvaliteten af behandlingen af patienter med depression i det danske sundhedsvæsen, i første omgang med fokus på sekundærsektoren.

Diagnosen depression dækker over et spektrum af lidelser, som omfatter alt fra relativt lette tilstande til svær livstruende sygdom. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har placeret depression på en fjerdeplads over de 10 sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leveår. Ydermere er depression en hyppig lidelse, idet omkring 150.000 danskere til enhver tid lider under denne sygdom. Blandt disse udgør patienter med svær, indlæggelseskrævende depression imidlertid kun en mindre del.

Depression er en sygdom, der oftest vender tilbage. Grundig psykopatologisk udredning og legemlig undersøgelse af mennesker med depression er vigtig, fordi sygdommen hyppigt optræder sammen med anden psykisk lidelse (fx angst eller misbrug) eller legemlig lidelse (fx hjertesygdom eller stofskiftesygdom), hvilket medfører en forværring af sygdomsforløbet. Desuden kan en række legemlige lidelser (fx myxødem eller såkaldt stumme infarkter i hjernen) fuldstændigt efterligne typiske depressionssymptomer, hvorfor man kun vil opdage dem, hvis man leder efter dem. Det er derfor vigtigt, at der sker en meget grundig udredning af personer med depression, specielt de, som kommer til det sekundære sundhedsvæsen, da disse er de mest syge og har den største hyppighed af komplicerende lidelser som nævnt ovenfor. Hertil kommer, at det her er vigtigt at vurdere, om den medicin, som patienterne oftest er udstyret med fra egen læge, skal ændres eller videreføres. Disse forhold understreger vigtigheden af, at mennesker med depression undersøges af en speciallæge i psykiatri.

Meget tyder på, at depressioner kunne behandles langt bedre, end de bliver det i dag. Ineffektiv, for sent iværksat eller ligefrem helt manglende behandling kan efter alt at dømmes medføre, at depressionen bliver kronisk, men selv ved den bedste behandling med psykoterapi og antidepressiv medicin viser de fleste videnskabelige undersøgelser, at omkring 20 % af tilfældene bliver kroniske.

Der er en række officielle anbefalinger vedrørende udredning og behandling, som bl.a. er nævnt i Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolar depression, og der findes flere evidensbaserede behandlingstilbud i det danske sundhedsvæsen. En fortløbende undersøgelse af, om udredning og behandling lever op til fastsatte kvalitetskrav, er derfor af overordentligt stor menneskelig og samfundsmæssig betydning.

Dansk Depressionsdatabase er et fælles nationalt kvalitetsudviklingsprojekt etableret med dette formål for øje af de 5 regioner i Danmark, Den Almindelige Danske Lægeforening, De Danske Lægevidenskabelige selskaber, Dansk Sygeplejeråd, Danske Fysioterapeuter, Ergoterapeutforeningen, Sundhedsministeriet og Sundhedsstyrelsen. Styregruppen for Dansk Depressionsdatabase blev tværfagligt sammensat med psykiatere, psykologer, sygeplejersker, praktiserende læger, en fysioterapeut og en repræsentant fra Depressionsforeningen, alle



udpeget af de relevante organisationer.

Denne anden udgave af dokumentalistrapporten for sygdomsområdet depression er forfattet af læge, ph.d.-studerende, Simon Hjerrild, som takkes for et meget stort og grundigt arbejde med at overskue den kolossale mængde af videnskabelige undersøgelser på området. Rapporten bygger på gennemgang af mere end 500 videnskabelige artikler.

Formandskabet vil gerne takke for et godt samarbejde med DDD-sekretariatet samt de øvrige deltagere i indikatorgruppen, som alle med stor iver har deltaget i debatten på møderne og med tilsvarende stor smidighed har bøjet sig mod hinanden for at opnå konsensus. Desuden vil vi gerne takke alle de unavngivne fagpersoner landet over, der undervejs i processen velvilligt har stillet deres faglige kompetence og kommentarer til rådighed for gruppen.

Formandskabet for indikatorgruppen

Poul Videbech,
Overlæge, professor, dr. med.

Annette Deleuran,
Kvalitetskoordinator, oversygeplejerske



Styregruppens medlemmer

Formandskab:

- Overlæge, professor dr. med. Poul Videbech, Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital
- Kvalitetskoordinator, oversygeplejerske Annette Deleuran, Psykiatrisk Center, Amager

Øvrige indikatorgruppemedlemmer:

- Overlæge, Ph.d. Klaus Martiny, Psykiatrisk Forskningscenter, Frederiksborg Hospital
- Professor, overlæge dr. med. Lars Kessing, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet
- Psykolog, specialist i klinisk psykologi, Krista Straarup, De Psykiatriske Specialklinikker, Århus Universitets hospital.
- Ledende overlæge Poul Erik Buchholtz Hansen, Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Claus H. Sørensen. Psykiatrisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Praktiserende læge Marthin Holm, Kystcentret Egå
- Overlæge Anne Rask, Psykiatrien Øst, Roskilde
- Kvalitets- og udviklingsleder Dorte Liboriussen, Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital
- Praktiserende læge, repræsentant fra DAK-E, Jørgen Steen Andersen
- Overlæge ph.d. Annette Lolk, Psykiatrisk afdeling P, Odense Universitetshospital
- Specialpsykolog i psykiatri Klaus Pedersen, ambulatorie for Mani og Depression, Aarhus Universitetshospital
- Praksiserende speciallæge i psykiatri Birger Guldbæk, Lien & Guldbæk, Aalborg
- Professor, Ph.D., vicedirektør Jan Mainz, Psykiatrien, Region Nordjylland
- Karen Margrethe Nielsen, cand.mag., Formand for Depressionsforeningen
- Psykolog, lektor, Ph.d. Stig Bernt Poulsen, Institut for Psykologi, Københavns Universitet

Dokumentalist:

- Læge, ph.d. studerende Simon Hjerrild, Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital

Klinisk epidemiolog:

- Overlæge, speciallæge i arbejdsmedicin, ph.d. Linda Kærlev

Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest (KCKS-Vest)

- Kvalitetskonsulent, cand.scient.san. Lea Grey Haller



Introduktion

Behandlingsindikatorer – eller blot indikatorer – defineres som ”målbare variable, som anvendes til at overvåge og vurdere den sundhedsfaglige kvalitet”. Således kan indikatorer betragtes som kvalitetsmål, dvs. et udtryk for god behandling.

En indikator skal opfylde flere formelle krav:

- i. Den skal være relevant, dvs. den skal inddrage vigtige elementer i den sundhedsydelse, der er knyttet til det specifikke sygdomsområde. Med andre ord skal indikatoren udtrykke et centralt aspekt i behandlingskvaliteten.
- ii. Den skal være anvendelig, dvs. den skal forstås og accepteres af det indrapporterende kliniske personale, og data skal være tilgængelige og i et anvendeligt format.
- iii. Indikatorerne skal hvile på et videnskabeligt grundlag, såfremt evidens forefindes, eller baseres på ekspertvurdering.

Formelt set kan der udpeges hundredevis af indikatorer for et givent sygdomsområde, men grundet arbejdet med indrapportering til Dansk Depressionsdatabase i en travl klinisk hverdag og omkostningerne forbundet hermed, begrænser man antallet af indikatorer til mellem 8 og 13, der berører særligt vigtige elementer i behandlingen.

Styregruppen for Dansk Depressionsdatabase har defineret potentielle indikatorer gennem flere faser. Med udgangspunkt i kategorierne udredning, behandling og opfølgning af depression, blev centrale problemstillinger udvalgt ud fra klinisk erfaring samt forhåndsviden om eksisterende evidens. Herefter blev det udvalgte bruttoindicatorsæt evalueret for kvalitetsmæssig relevans, gennemførlighed, målbarhed og evidensgrundlag. Denne evaluering af bruttoindicatorsættet resulterede i udvælgelsen af det endelige indicatorsæt.

For at belyse den aktuelle videnskabelige evidens er der blevet foretaget systematiske litteratursøgninger på søgemaskinen PubMed med søgeordene ”depressive disorder” og ”depression” som *Medical Subheadings* (MeSH) samt i fritekst, kombineret med relevante søgeord for de udvalgte indikatorer. Relevante nationale referenceprogrammer/guidelines er gennemgået med henblik på centrale referencer, herunder Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolar depression hos voksne (2007), den svenske SBU-rapport om depressionssygdomme (2004) samt den britiske NICE-rapport om depression (2009).

Evidensen for en indikator blev kategoriseret (graderet) efter en modificeret version af systemet beskrevet i Matzen et al (2005), således at det er gennemskueligt, på hvilket videnskabeligt grundlag de enkelte indikatorer hviler:

1. Evidensgrad A: Meta-analyse eller systematisk review af randomiserede kliniske undersøgelser eller randomiseret klinisk studie.



2. Evidensgrad B: Ikke-randomiseret klinisk studie, kohorte-undersøgelse eller diagnostisk test (direkte diagnostisk test).
3. Evidensgrad C: Case-control-undersøgelse, tværsnitsundersøgelse eller diagnostisk test (indirekte nosografisk metode).
4. Evidensgrad D: Narrativt review, større eller mindre serier, ledende artikel, ekspertvurdering eller kasuistik.

Dette klassifikationssystem afviger fra systemet beskrevet i "Manual for udvikling af indikatorer, standarder og prognostiske faktorer" fra det oprindelige Nationale Indikatorprojekt (NIP). Årsagen hertil er, at dette evidensgraderingssystem er væsentligt mere omfattende og rent praktisk ville umuliggøre færdiggørelsen af dokumentalistrapporten inden for et realistisk tidsrum. Det i denne dokumentalistrapport anvendte evidensgraderingsskema er desuden anvendt i de allerede publicerede dokumentalistrapporter for andre af de oprindelige sygdomsområder i det Nationale Indikatorprojekt.

Patientpopulation: Diagnose- og inklusionskriterier

Patientpopulationen, der danner grundlag for Dansk Depressionsdatabase, omhandler alle patienter, som er diagnosticeret med unipolar depression som aktionsdiagnose (A-diagnose) ved udskrivelse fra psykiatrisk hospitalsregi, eller som behandles ambulant på psykiatrisk afdeling. Dette gælder både patienter, der har eller tidligere har haft depression, og som stadig følges ("prævalente tilfælde"), samt nye sygdomstilfælde ("incidente tilfælde").

Inklusionskriterierne er:

- Alder \geq 18 år
- A-diagnoser: F32 Depressiv enkeltepisode, F33 Tilbagevendende (periodisk) depression, F34.1 Dysthymi samt F06.32 Organisk depressiv sindslidelse.

Eksklusionskriterier er:

- Børn og unge (<18 år); patienter, som ikke har et dansk cpr-nummer; patienter med skizofreni (F2-diagnoser) og bipolar lidelser (F30-F31.9).

Patientforløbet starter ved indlæggelse på hospitalsafdeling eller 1. ambulante besøg og slutter ved formel udskrivelse eller afslutning af ambulant kontakt, og skal være indberettet til LPR.

For ambulante kontakter medregnes afsluttede kontakter og kontakter, hvor der er gået mindst 90 dage siden første besøg.

To ambulante kontakter på samme sygehus slås sammen, hvis der er mindre end 90 dage



mellem start på den nye kontakt og afslutning på den gamle.

Hvis der på en ambulant patient ikke har været registreret ydelser/besøg vedrørende patienten inden for 180 dage, vil patientens kontakt være at betragte som afsluttet, selvom patienten ikke formelt er registreret som udskrevet/afsluttet i LPR.

Indikatorer: Definition og evidensgrundlag

Nedenfor ses oversigt over de udvalgte indikatorområder, indikatorordlyd og tilhørende kvalitetsmål (standarder). Nærmere specifikation og definitioner vedrørende evidensen kan læses under de enkelte indikatorer. Definitioner af indikatorens indhold og beregningsmetode for de enkelte indikatorer kan findes på

<http://www.kcks-vest.dk/kliniske+kvalitetsdatabaser/dansk+depressionsdatabase>

under henholdsvis "datadefinitioner" og "beregningsregler".

Depression: Omfang og problematik

I følgende afsnit beskrives omfanget samt centrale problematikker i diagnostikken og behandlingen af depression.

Depression er en alvorlig lidelse. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har placeret depression på en fjerdeplads over de 10 sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leverår (WHO 2008). Endvidere er depression den hjernesygdom, der i Europa medfører størst samfundsøkonomisk belastning (Andlin-Sobocki et al 2005).

Depression er en hyppig lidelse. I Danmark er forekomsten af depression efter ICD-10-kriterierne ved spørgeskema-undersøgelse anslået til ca. 3 % (14-dages prævalens) (Olsen et al 2004). Det anslås, at 150.000 danskere på enhver tidspunkt udviser symptomer på depression, og omkring 20 % af de 150.000 patienter har været indlagt mindst én gang med depression (Referenceprogram for unipolar depression hos voksne). Depression er underdiagnosticeret og underbehandlet. Som anført i Referenceprogram for unipolar depression hos voksne er behandlingen af depression mangelfuld, idet mange patienter ikke søger læge, og kun halvdelen af dem, der søger læge, får stillet den korrekte diagnose. Af dem, der får stillet den korrekte diagnose, vil under halvdelen modtage medicinsk behandling i tilstrækkelige doser med tilstrækkelig varighed.

Depression er en tilbagevendende sygdom med risiko for kronisk handicap. Depressioner udviser et variabelt sygdomsforløb præget af respons, remission og relaps, og omkring 20 % udvikler kronisk depression (Keller et al 1992). Har man først haft én depressiv episode, er der 60 % risiko for at udvikle en ny episode. Efter 2 episoder stiger risikoen for at udvikle en tredje depression til 80 %. Depression kan medføre kronisk handicap, dels pga. persistente depressive symptomer (residualsymptomer), dels pga. kognitive forstyrrelser.

Depression optræder ofte komorbidity med andre psykiske lidelser, f.eks. angst og misbrug, og observeres hyppigt hos patienter med somatisk sygdom. Tilstedeværelsen af depression komplicerer behandlingen af disse tilstande og forværrer prognosen.

Depression er en livstruende tilstand. Undersøgelser af selvmordsofre tyder på, at man hos omkring 60 % retrospektivt kan stille en depressionsdiagnose.



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

Indikatorer

Evidensgrundlag for indikatorer

1. Andelen af indlagte patienter, der vurderes af speciallæge i psykiatri

Indikator: Andelen af indlagte patienter, der vurderes af speciallæge i psykiatri senest 7 dage efter indlæggelsesdatoen på psykiatrisk afdeling/senest 30 dage efter 1. ambulante kontakt.

I praksis varetages udredning og behandling i psykiatrien af mange faggrupper, der hver især bidrager med ekspertise til en mere præcis og nuanceret diagnostik. I selve den diagnostiske proces kan forskellige delelementer varetages af forskellige faggrupper, således at psykologer med specialistuddannelse i psykiatri f.eks. udfører den psykopatologiske udredning, mens yngre læger f.eks. kan varetage den somatiske udredning, såfremt den psykopatologiske udredning allerede har fundet sted.

Det har dog været et ønske fra et flertal i Styregruppen, at speciallægen i psykiatri, der er særligt uddannet i psykopatologi og psykofarmakologi, og som via sin lægefaglige baggrund besidder en bred forståelse for somatisk sygdom og paraklinik, skal samle trådene og integrere de informationer, der indløber fra de andre faggrupper. Endvidere er det vigtigt, at speciallægen i psykiatri ikke alene har adgang til disse informationer, men også har set og vurderet patienten. Dette vil også medføre bedre mulighed for supervision og læring, da læger og psykologer kan få feedback på tentative diagnoser og behandlingsinitiativer. Der foreligger ikke litteratur, der konkret undersøger, hvorvidt udredning ved en speciallæge i psykiatri resulterer i bedre behandlingsudfald end udredning ved yngre læger eller specialpsykologer. Tidsrammen for opfyldelse af indikatoren sættes således, at speciallægen i psykiatri ved indlagte patienter inden for 7 dage skal tilse patienten. Denne periode svarer til det tidsrum, der maksimalt må forløbe inden en behandlingsplan foreligger.

Sammenfatning af evidens:

- Patienten skal ses af speciallæge i psykiatri inden 7 dage efter indlæggelse (hos indlagte patienter) eller inden 30 dage efter 1. ambulante kontakt for ambulante patienter (evidensstyrke D)

2. Somatisk differentialdiagnostik

Indikator: Andelen af indlagte patienter, hvor der er iværksat initial somatisk udredning inden for 2 dage fra indlæggelsesdatoen/senest 30 dage efter 1. ambulante kontakt.

Ved en somatisk udredning forstås den proces, hvorved lægen undersøger patientens krop for sygdomstegn – herunder foretager somatisk anamnese inkl. medicinanamnese, somatisk objektiv undersøgelse inkl. neurologisk undersøgelse og parakliniske undersøgelser som beskrevet i Referenceprogrammet for unipolar depression. Ikke alle somatiske undersøgelser



vil være lige relevante for den enkelte patient, men som det pointeres i indikatoren, skal den initiale udredning startes inden for 2 døgn efter indlæggelsen (se datadefinition vedrørende definition af initial somatisk udredning). Den initiale somatiske udredning kan f.eks. være iværksat af henvisende læge.

Et ældre studie af Hall og medarbejdere viste, at depression ikke sjældent var sekundær til en bred vifte af somatiske sygdomme, dvs. at både erkendt og uerkendt somatisk sygdom kunne udløse depression. Sammenfald i tid mellem depression og somatisk sygdom eller bedring af den psykiske tilstand ved behandling af den somatiske sygdom blev tolket som tegn på kausalitet (Hall et al 1978). Et klassisk eksempel er morbus Cushing, der er forbundet med øget forekomst af depression og efterfølgende bedring af den psykiatriske symptomatologi i forbindelse med behandling (f.eks. Jeffcoate et al 1979; Kelly et al 1996). Specifikke somatiske sygdomme er risikofaktorer for udviklingen af depression (Patten 2001, Smit 2004).

Risikoen for at udvikle depression, hvis man lider af en kronisk sygdom, er øget med en faktor 2-3 i forhold til individer uden kronisk sygdom. Dette blev vist i et tværsnitstudie af Egede (2007), hvor data fra 30.801 voksne amerikanere blev indsamlet. Hos voksne med kroniske sygdomme (Diabetes Mellitus, hypertension, koronarkarsygdom, kronisk hjerteinsufficiens, cerebrovaskulær sygdom, Kronisk Obstruktiv Lungelidelse og terminalt nyresvigt) observeredes depressionsprævalenser fra 7,9-17 % (12-måneders prævalens). Kronisk sygdom var ensbetydende med en odds ratio for depression på 2,61 (95 % CI: 2,31– 2,94) i forhold til individer uden kronisk sygdom. Jo flere kroniske sygdomme patienterne havde, des større var odds ratio for komorbid depression.

I et stort WHO-studie af depression og kronisk sygdom fandt Moussavi og medarbejdere (2007) ligeledes, at depression forekom hyppigere hos patienter med kronisk sygdom (astma, angina pectoris, arthritis, diabetes), samt at forekomsten af depression steg med antallet af komorbide kroniske sygdomme. Danske registerstudier har påvist en sammenhæng mellem depression og forskellige neurologiske lidelser som Parkinsons sygdom, demens, apoplexia cerebri, epilepsi (Nilsson et al 2001; 2002; 2003a; 2003b, Kessing et al 2003) samt mellem depression og endokrine sygdomme (Thomsen et al 2005a; 2005b; 2006).

Kronisk sygdom kan resultere i nedsat funktionsevne, smerter og dårlig søvnkvalitet, og de biologiske forandringer (f.eks. inflammation) kan påvirke hjernens funktion og fungere som psykologisk stressor (NICE Depression in adults with a chronic physical health problem 2009). Inaktiv livsstil, rygning og overvægt er associeret til depression og er i sig selv risikofaktorer for udvikling af somatisk sygdom (Patton et al 1998; Goodman et al 2002; Katon et al 2003).

En meta-analyse af Di Matteo har desuden vist, at patienter med depression og en fysisk sygdom har en 3 gange øget risiko for non-komplians i forhold til patienter uden depression (Di Matteo 2000). Sygdommen depression er også forbundet med øget intraabdominal fedtaflejring, der er forbundet med øget helbredsrisiko (review i Mann et al 1999).

Studier har desuden vist, at depression er en risikofaktor for apoplexi (Everson 1998, Ohira



2001, Larson 2001), og det samme gælder for koronar hjertesygdom (Hemmingway 1999, Nicholson 2006). Ved hjertesygdom er mortalitetsrisikoen dobbelt så stor hos patienter med depression i forhold til patienter uden depression (Melle 2004). En kohorteundersøgelse af Iosifescu et al (2004) viste, at somatisk sygdom hos patienter med depression, der initialt havde responderet på antidepressiv behandling, øgede risikoen for tilbagefald. Dette blev støttet af en anden kohorteundersøgelse, der viste, at somatisk sygdom var forbundet med depressionstilbagefald (Cronkite et al 1998).

Patienter med somatiske sygdomme er ofte medicinerede herfor, og traditionelt har visse farmaka været forbundet med øget risiko for udvikling af depression, f.eks. β -blokkere. Et systematisk review af Patten et al (2004) konkluderer, at der ikke forefindes evidens for eller imod, at specifikke farmaka kan udløse major depression, men at kortikosteroider, implanterede antikontrceptiva, GnRH-agonister, interferon- α (ved hepatitis C), interleukin-2 og mefloquin kunne inducere depressive symptomer, der ikke nåede "caseness". Beta-blokkere som propranolol og sotalol kan inducere bivirkninger, der kan ligne depressive symptomer. Uanset dette er det en klinisk erfaring, at visse farmaka i *enkeltindivider* i kombination med fx genetisk disposition for depression og kronisk somatisk sygdom, med de psykologiske og biologiske konsekvenser heraf, kan være afgørende for, om en given patient udvikler depression. Omhyggelig gennemgang af en patients medicinliste er derfor meget vigtig ved udredningen af en deprimeret patient.

Patienter med depression har øget mortalitet (Cuijpers et al 2002, 2014a), og denne ser ud til at være mest udtalt hos mænd (Cuijpers et al 2014b). Konkret har patienter med alvorlig psykisk lidelse en 15-20 års nedsat forventet levetid (Wahlbeck et al 2011), og dødeligheden af naturlige årsager ved depression er sammenlignelig med dødelighed af naturlige årsager ved bipolar sygdom og skizofreni (Munk-Larsen et al 2007).

Sammenfatning af evidens:

- Erkendt og uerkendt sygdom kan udløse og vedligeholde depression (evidensstyrke C).
- Depression medfører nedsat kompliance hos patienter med kronisk sygdom (evidensstyrke A)
- Depressionsforekomsten er forøget hos patienter med kronisk somatisk sygdom (evidensstyrke B)
- Depression er en risikofaktor for at udvikle visse somatiske sygdomme (evidensstyrke B)
- Depression er forbundet med øget mortalitet af naturlige årsager og dermed nedsat forventet levetid (evidensstyrke B)
- Somatisk sygdom er forbundet med depressionstilbagefald (evidensstyrke B)
- Visse farmaka kan inducere depressive symptomer (evidensstyrke A)

3. Sociale støttebehov

Indikator: Andelen af indlagte/ambulante patienter, hvor patienten vurderes vedrørende sociale støttebehov senest ved udskrivelse fra psykiatrisk afdeling/senest ved afslutning af ambulante forløb.



Patienter med depression kan i kortere eller længere perioder have behov for sociale støtteforanstaltninger. Disse støtteforanstaltninger kan være både akutte eller mere langsigtede, f.eks. ved kronisk depression. Eksempelvis kan patienten have behov for hjælp til boligforhold, hjælp til hygiejne og rengøring, økonomisk hjælp, bostøtte, uddannelsesvejledning, revalidering m.v. oftest via kommunale sagsbehandlere/socialrådgivere. En nyere meta-analyse har vist en lille effekt af psykosociale interventioner (meget bredt definerede) på depression blandt ældre (Forsman et al 2011).

Det pointeres, at alle relevante faggrupper kan varetage denne vurdering, jævnfør datadefinitionerne. I SBU-rapporten nævnes social støtte (emotionel opbakning, konkret hjælp m.v.) som en beskyttende faktor mod udvikling af depression, sandsynligvis via nedsat social stress (SBU-Rapporten 2004). Der foreligger sparsom evidens på området, og anbefalingen er således baseret primært på NICE og SBU samt styregruppens faglige ekspertvurdering.

Sammenfatning af evidens:

- Sociale støttebehov er vigtige at belyse og tage stilling til hos patienter med depression (evidensstyrke B).

4.-5. Depressionens sværhedsgrad

Indikatorer: Andelen af indlagte patienter, som får vurderet depressionssværhedsgraden ved Hamiltons depressionsskala (HAM-D17) inden for 7 dage efter indlæggelse på psykiatrisk afdeling/ senest 30 dage efter 1. ambulante kontakt.

Indikatorer: Andelen af indlagte patienter, der har fået vurderet depressionssværhedsgraden ved Hamiltons depressionsskala (HAM-D17 op til 7 dage inden udskrivelse fra psykiatrisk afdeling/ved afslutning af ambulante forløb).

I ICD-10 er depression inddelt i henhold til sværhedsgrad i let, moderat og svær depression (med og uden psykotiske symptomer). Depressionens sværhedsgrad er vigtig at fastslå af hensyn til valg af behandling, selvmordsrisiko og monitorering af sygdomsudviklingen (Referenceprogrammet for unipolar depression). Sværhedsgraden af en depression kan estimeres på flere måder: Ved diagnostisk interview ved opfyldelse af ICD-10-kriterierne for depression, ved et interviewinstrument (f.eks. Hamiltons Depressionsskala HAM-D, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale MDRS) eller ved et spørgeskema, som patienten udfylder (f.eks. Major depression inventory MDI, Hospital anxiety and depression scale HADS, Beck depression inventory BDI).

Hamiltons depressionsskala, udviklet af Max Hamilton i 1960, er et særdeles anvendt interviewinstrument til at vurdere sværhedsgraden af depressive symptomer (Hamilton 1967), uden at det udgør en "guldstandard" til dette formål (Bagby et al 2004). Det findes i flere udgaver, men de mest udbredte udgaver tæller henholdsvis 6 eller 17 spørgsmål (NICE Depression in Adults). Da instrumentet skal anvendes til monitorering af depressionens intensitet, er det vigtigt, at HAM-D17-scoren afspejler ændring i patientens symptomatologi, og ikke i den måde, interview foretages og tolkes af rateren. For at sikre test-retest og



Interrater-reliabilitet er det altså nødvendigt at foretage regelmæssige samratings, dvs. sessioner, hvor en patient interviewes af en behandler, men svarene scores af alle deltagerne. Dette bevirker, at anvendelsen af HAM-D17 er forbundet med visse organisationsstrukturelle krav, idet sådanne grupper skal etableres, og de enkelte interviewere skal optrænes til at score pålideligt (Kobak et al 2009, Trajkovic et al 2011). HAM-D17's psykometriske egenskaber gør, at den fulde skala er mindre velegnet til at bestemme sværhedsgraden af depression (Gibbons et al 1993), mens en subskala (HAM-D6) har vist sig at være et unidimensionelt og validt mål for depressionssværhedsgraden (Bech 2010).

Valget af HAM-D17 afspejler, at HAM-D6 er indeholdt heri, og man dermed har et validt mål for sværhedsgrad. Derudover har man i styregruppen lagt vægt på, at de øvrige items, der indgår i HAM-D17, afspejler væsentlige kliniske parametre, der er vigtige at klarlægge for den enkelte patient (O'Sullivan et al 1997).

Styregruppen har valgt, at HAM-D17 skal udfyldes ved indlæggelse og udskrivelse (både indlagte og ambulante). Standarden med hensyn til udførelse af HAM-D17 sættes højt, da indikatorgruppen påtænker en resultatindikator inden for dette område på sigt.

Sammenfatning af evidens:

- Hamiltons depressionsskala kan anvendes til monitorering af depressionens sværhedsgrad (evidensstyrke B).
- Hamiltons depressionsskala udfyldes ved henholdsvis indlæggelse og udskrivelse med henblik på forbedrede monitoreringsmuligheder (evidensstyrke D).

6.-7. Selvmordsrisiko

Indikatorer: Andelen af indlagte patienter, der er undersøgt for selvmordsrisiko ved indlæggelsen/ved 1. ambulante kontakt.

Indikatorer: Andelen af indlagte patienter, der er undersøgt for selvmordsrisiko, når udskrivelse aftales med psykiatrisk afdeling.

Et selvmordsforsøg defineres i Vurdering og visitation af selvmordstruede (Sundhedsstyrelsen 2007) som "...en handling uden dødelig udgang, hvor en person af egen fri vilje indtager en overdosis medicin eller lignende eller udviser anden ikke vanemæssig adfærd, der vil være skadevoldende, hvis andre ikke griber ind, og hvor hensigten har været at fremme vedkommendes ønskede forandringer via handlingens forventede konsekvenser". For selvmordsforsøg er det efter ovenstående definition ikke nødvendigt, at patienten har haft et dødsønske, eller at handlingen har været livsfarlig. Handlingen er ikke vanemæssig, som f.eks. overdosering ved habituel misbrug. Handlingens formål er at fremme ønskede forandringer (f.eks. at få hjælp eller komme væk fra utålelig situation) og vil være skadevoldende, hvis andre ikke greb ind og forhindrede patienten i at udføre handlingen eller begrænsede den allerede pådragede skade.

Selv mord defineres som "...en handling med dødelig udgang, som afdøde med viden eller forventning om et dødeligt udfald selv havde foranstaltet og gennemført med det formål at fremme de af den døde ønskede forandringer". Afdøde skal altså have været klar over, at



handlingen, som han selv har foranstaltet og gennemført, sandsynligvis medfører døden. Risikofaktorer for selvmord er beskrevet i Sundhedsstyrelsens *Vurdering og visitation af selvmordstruede*

([http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2007/CFF/selvordstruede/Visitation af selvmordstruede.pdf](http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2007/CFF/selvordstruede/Visitation%20af%20selvmordstruede.pdf)).

Ifølge Dødsårsagsregistret ved Statens Serum Institut døde i 2012 i alt 680 danskere ved "selvmord eller selvmordsforsøg", svarende til 1,3 % af alle dødsfald (proportionate mortality prevalence) (<http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre/Dodsarsagsregisteret/D%C3%B8ds%C3%A5rsagsregisteret%202012.ashx>). Der er set en stigning i dødsfald ved selvmord siden 2010, hvor antallet af selvmord var 580 årligt. Forholdet mellem selvmord hos henholdsvis mænd og kvinder var i 2012 ca. 3:1.

En meta-analyse af Harris et al (1997) undersøgte forekomsten af selvmord i studier omhandlende i alt 44 forskellige psykiske lidelser med den forventede selvmordsforekomst (beregnet ud fra demografiske data som årstal, nationalitet, alder, køn og follow-up-periode). 23 studier med "major depression" (efter DSM-III-R) indgik, og man fandt en gennemsnitlig 20 gange forøget forekomst af selvmord i forhold til det forventede (95 % CI 18-23). Et stort dansk registerstudie af 176.347 danskere med 36 års follow-up har fundet tilsvarende øget risiko for selvmordsforekomst hos patienter med unipolar depression efter en initial første kontakt med psykiatrisk regi i forhold til raske (ca. faktor 10) (Nordentoft et al 2011). En anden meta-analyse af Bostwick et al (2000) viste, at selvmordsraten (case fatality prevalence, dvs. antallet af patienter med affektiv sygdom, der begår selvmord i en given periode) var henholdsvis 2,0 % og 4,1 % for ambulante patienter og indlagte patienter, mens den var 6,0 % for patienter, der var suicidale ved indlæggelsen.

I et dansk registerstudie viste Kessing, at selvmordsrisikoen hos indlagte patienter var associeret med depressionens sværhedsgrad efter ICD-10 (mild, moderat, svær). Case fatality rate var 0,5 %, 1,0 % og 2,0 % for henholdsvis mild, moderat og svær depression (Kessing 2004), og dette fund er reproduceret i en nyere meta-analyse (Hawton et al 2013) og bekræfter ældre data (Goldacre et al 1993; Mortensen et al 2000).

Et andet studie omhandlede patienter med depressiv enkeltepisode eller tilbagevendende depression (F32-32.9, F33-33.9) ved første kontakt med enten en psykiatrisk hospitalsafdeling eller distriktpsychiatri/psykiatrisk ambulatorium. Her havde indlagte patienter signifikant større risiko for at begå selvmord end ambulante behandlede (4 gange forøget risiko, 95 % CI 2,8-6,1) også efter korrektion for depressionens sværhedsgrad (3,1 95 % CI 2,0-4,8) (Kessing et al 2004). Selvmordsrisikoen er størst i forbindelse med indlæggelse og udskrivelse for en unipolar depression. Således er den forøget med en faktor 6-8 den første uge af indlæggelsen og er signifikant forøget under de første 6 måneder af indlæggelsen. Ved udskrivelse er risikoen for selvmord forøget med ca. en faktor 19 de første 0-1 dage efter udskrivelsen, hvorefter den falder støt over en periode på ca. 6 måneder (Høyer et al 2004; Qin et al 2005).

Andre studier har undersøgt ofre for selvmord ved "psykologisk obduktion", hvor man retrospektivt via interview med pårørende og analyse af journaler søger at etablere en



diagnose, hvis en sådan ikke foreligger. En meta-analyse af 27 studier med i alt 3275 selvmordsofre af Arsenault-Lapierre et al (2004) viste, at affektiv sygdom kunne diagnosticeres hos 43,2 % af selvmordsofre. Et systematisk review af 76 studier viste, at 59 % af ofrene udviste symptomer på affektiv sygdom (Cavanagh et al 2003).

En meta-analyse af forekomsten af selvmordstanker, -handlinger og fuldbyrdede selvmord hos deltagere i 372 dobbeltblindende, randomiserede og kontrollerede studier af medicinsk antidepressiv behandling hos voksne patienter har ikke vist øget antal selvmord i forbindelse med behandlingen (Stone et al 2009), og tværtimod ser det ud som om, antidepressiv behandling er forbundet med en nedsat selvmordsrisiko (Leon et al 2011).

Vurdering og visitation af selvmordstruede – Rådgivning til sundhedspersonale (Sundhedsstyrelsen 2007) kan anvendes som vejledning til undersøgelse for selvmordsfare. Har man lokale retningslinjer, som er mere udførlige end den ovenfor angivne, er det muligt at anvende disse.

Sammenfatning af evidens:

- Depression er forbundet med en øget selvmordsrisiko (evidensstyrke A).
- Risikoen er forbundet med depressionens sværhedsgrad efter ICD-10 (evidensstyrke B).
- Risikoen er umiddelbart størst i forbindelse med indlæggelse og udskrivelse og perioden herefter (evidensstyrke B)

8. Psykoterapi

Indikator: Andelen af ambulante patienter, hvor der er givet tilbud om psykoterapi senest 90 dage efter 1. ambulante kontakt.

Der er udført et meget stort antal studier omhandlende effekten af forskellige former for psykoterapi til behandling af depression. Grundet omfanget er der ikke udført en litteraturgennemgang, men evidensen er baseret på Referenceprogram for unipolar depression hos voksne og NICE-rapporten, der begge hviler på et betydeligt evidensgrundlag, der især er gældende for sidstnævnte. Tidsgrænsen på 90 dage er arbitrær og hviler ikke på specifik evidens, men er en ekspertvurdering (evidensstyrke D).

I Referenceprogram for unipolar depression hos voksne konkluderes, at en række korttidsvarianter af psykoterapi har vist sig effektive i behandlingen af let til moderat depression, hvilket også understreges af en meta-analyse af forskellige psykoterapiformer ved let til moderat depression (Cuijpers et al 2008). Der foreligger mest omfattende evidens for kognitiv adfærdsterapi og interpersonel psykoterapi (Referenceprogram for unipolar depression hos voksne; NICE Depression in adults).

Det skal dog understreges, at der er tale om anbefalinger, idet den psykologiske intervention bør baseres på bl.a. patientens tidligere erfaringer og præferencer, og nyere meta-analyser har ikke kunnet påvise forskelle i effekt mellem forskellige typer psykoterapi (Barth et al 2013, Cuijpers et al 2013, 2014). Siden den opdaterede NICE-rapport blev publiceret, er der udgivet adskillige meta-analyser, der viser, at psykoterapi overordnet set er en effektiv



behandling for depression, omend effektstørrelserne er mindre end forventet, sandsynligvis grundet publikationsbias (Cuijpers et al 2010c, Jakobsen et al 2011). Samtidig viser flere meta-analyser en positiv effekt af kombinationen af psykoterapi og psykofarmakologisk behandling (Cuijpers et al 2009, 2010a, 2010b). Desuden er det vist, at også patienter med svær depression kan have gavn af psykoterapi (Driessen et al 2010, Cuijpers et al 2011a, 2011b, Bower et al 2013).

Sammenfatning af evidens med fokus på anbefalinger i Referenceprogram for unipolar depression:

- Psykoeterapi, især kognitiv terapi og interpersonel psykoterapi, er en effektiv behandling af depression (evidensstyrke A).
- Kombinationsbehandling med kognitiv terapi og medicin anbefales til patienter med kronisk depression (evidensstyrke A).
- Kognitiv terapi eller interpersonel terapi anbefales til patienter med tilbagevendende depression, hvis de vurderes at kunne profitere af den specifikke terapiform, og/eller hvis de får recidiv trods medicinsk behandling (evidensstyrke A).
- Mindfulness-baseret kognitiv terapi i gruppe kombineret med sædvanlig behandling kan anbefales til patienter, der aktuelt er remitterede, og som har haft mere end to depressioner (evidensstyrke A).

9. Pårørendekontakt

Indikatorer: Andelen af indlagte patienter, hvor pårørende er i kontakt med henblik på inddragelse senest ved udskrivelse fra psykiatrisk afdeling/senest 90 dage efter 1. ambulante kontakt.

Pårørende defineres bredt som værende en for patienten relevant person. Pårørendekontakt defineres desuden bredt som et møde, en gensidig kontakt pr. brev, e-mailkorrespondance eller telefon. Der foreligger sparsom og i bedste fald kun indirekte evidens for fordelene ved involvering af pårørende (George et al 1989, Paykel et al 1996, Leskelä et al 2006), og dette kan skyldes definatoriske samt metodologiske vanskeligheder. Oveordnet set kan pårørendekontakt tjene til at styrke patientens sociale støttegrundlag, idet studier har fundet negativ association mellem "social support" og depressive symptomer (Aneshensel et al 1982, Aro et al 2001), og noget tyder på, at nedsat "social support" er forbundet med øget risiko for relaps (Paykel 1994, Fekadu et al 2012), omend betydningen ser ud til at være størst ved lettere depressionstilstande (Paykel et al 1996). En nyere meta-analyse har vist en lille effekt af psykosociale interventioner på depression blandt ældre (Forsman et al 2011).

Dog eksisterer der i styregruppen bred faglig konsensus omkring involvering af pårørende. Der findes en del studier på området, der undersøger forholdene hos børn og unge med depression, eller hvordan familieforhold påvirker risikoen for at udvikle depressive episoder, men det er uklart, om dette kan overføres til nærværende indikator.

Sammenfatning af evidens:

- Der eksisterer faglig konsensus omkring vigtigheden af pårørendeinvolvering (evidensstyrke D)



10. Planlagt opfølgning

Indikator: Andelen af indlagte patienter, hvor der er planlagt opfølgning ved udskrivelse fra psykiatrisk afdeling.

Overførsel af behandlingsansvar fra hospitalsregi til ambulante regi (sekundær eller tertiærsektor) er et vigtigt element i den videre behandling af patienten. Det er estimeret, at en tredjedel til halvdelen af psykiatriske patienter udebliver fra deres første ambulante kontakt efter udskrivelsen (Bridge et al 2004), og såfremt patienten ikke har en ambulante opfølgende tid efter udskrivelsen, er dette forbundet med øget risiko for genindlæggelse (Nelson et al 2000). Et andet studie viste, at 2 forskellige kliniske interventionsformer signifikant øgede sandsynligheden for, at patienten mødte til første ambulante kontakt. Det drejede sig om kommunikation af patientens udskrivelsesplan fra hospitalspersonale til modtagende kliniske personale og start af ambulante behandlingsprogram inden udskrivelsen (Boyer et al 2000). Det rent praktiske indhold i denne indikator fremgår af datadefinitionerne.

Sammenfatning af evidens:

- Planlagt opfølgning øger sandsynligheden for, at patienten møder til første ambulante aftale efter udskrivelsen (evidensstyrke C).

11. Genindlæggelse

Indikator: Andelen af indlagte patienter, der genindlægges inden for 30 dage efter udskrivelse fra psykiatrisk afdeling.

Genindlæggelse efter udskrivelse vides at være forbundet med nedsat kompliance til antidepressiv behandling, misbrugsdiagnoser, komorbid personlighedsforstyrrelse samt andre sociodemografiske faktorer som alder og køn (Bridge et al 2004, Lin et al 2007), og patienter udskrevet efter kortere indlæggelse har højere depressionsscores på Hamilton-skalaen samt lavere global funktionsscore (Lieberman et al 1998). Endvidere kan genindlæggelse afspejle insufficiet opfølgning efter udskrivelsen (Lin et al 2011). Grundet stort pres på de psykiatriske sengepladser er det ofte nødvendigt, at patienten udskrives før vedkommende er i remission for sin depression, så længe behandlingen skrider frem med god effekt, og patienten ikke er suicidal, og der i øvrigt ikke er forhold, der taler for indlæggelse. Genindlæggelse kan således både ses som en ønskværdig situation (patienten har behov for og tilbydes genindlæggelse), men kan også være uønskværdig (patienten er udskrevet for tidligt, insufficiet behandlet).

Sammenfatning af evidens:

- Der er evidens for, at kort indlæggelsestid er forbundet med højere depressionsscore og lavere funktionsniveau ved udskrivelsen (evidensgrad B).
- Rehospitalisering efter udskrivelsen er relateret til komorbid misbrug samt personlighedsforstyrrelse og insufficiet opfølgning (evidensgrad B).



12. 30-dages dødelighed

Indikator: Andelen af indlagte patienter, der dør inden for 30 dage efter udskrivelse fra psykiatrisk afdeling.

Depression er forbundet med øget mortalitet og morbiditet, og evidensen herfor er gennemgået under indikatorerne 1 og 2. Den øgede mortalitet er et resultat af en øget selvmordshyppighed og øget hyppighed af komorbid somatisk sygdom, om end disse forhold tilsyneladende ikke alene er ansvarlige for den øgede mortalitet (Mykletun et al 2009). Indikatoren omfatter derfor både registreringen af unaturlig død (som f.eks. selvmord) og naturlig død. Tanken med indikatoren er, at såfremt visse afdelinger udviser høj mortalitet i den korte periode efter udskrivelsen, der ikke kan forklares med sociodemografiske forhold (f.eks. alder) eller komorbide lidelser, kan det give anledning til en journalaudit mhp. at bestemme årsagen. Grænsen på 30 dage er arbitrær og bestemt ved konsensus.

Sammenfatning af evidens:

- Der er faglig konsensus mht. at registrere død inden for 30 dage efter udskrivelsen grundet depressive patienters øgede mortalitet (evidensgrad D).

Udeladte indikatorer

Flere potentielle indikatorer blev diskuteret i Styregruppen, men blev på forskellige stadier af processen ekskluderet. De indikatorer, der ved møderne nåede at blive konkretiserede, skal her ganske kort omtales, herunder årsagen til eksklusion.

Udredning af kognitiv funktion

Kognitive forstyrrelser i den akutte fase er velundersøgt og omfatter vanskeligheder i eksekutive funktioner, hukommelse, opmærksomhed og psykomotorisk tempo (Hammar et al 2009, Ravnkilde et al. 2007, Lee et al 2012, Papakostas 2014). De kognitive vanskeligheder er uspecifikke, og det varierer fra patient til patient mht., hvilke domæner der er påvirket, i hvilket omfang de er påvirkede samt graden af global dysfunktion.

Blandt eksekutive funktioner ses påvirkning af mental fleksibilitet, ordmobilisering, problemløsning, planlægning, beslutningstagning samt arbejdshukommelse. Enkelte undersøgelser har dog vist normal funktion i aspekter af de eksekutive funktioner (Stordal et al 2005; Landrø et al 2001). Blandt hukommelsesfunktioner ses der nedsat funktion i verbal arbejds- og langtidshukommelse samt visuospatial hukommelse. Depressive patienter har besvær med mange aspekter ved opmærksomhedsfunktionerne (Keilp et al 2008; Simons et al 2009). Årsagerne til opmærksomhedsbesværet og sammenhængen med andre kognitive vanskeligheder er endnu ikke kendt (Hammar et al 2009). Generelt udviser depressive patienter få kognitive vanskeligheder ved automatiserede opgaver, men store vanskeligheder ved nye, krævende og vedvarende opgaver.



En del patienter har vedvarende kognitive vanskeligheder, også efter remission (Bora et al 2013), og vanskelighederne forværres med antallet af episoder (Kessing et al 1998). Især ses påvirkning af kognitiv funktion ved psykotisk depression og melankoliform depression, ligesom der ses udtalt påvirkning hos ældre med depression. Komorbiditet i form af bl.a. angstlidelse har vist sig at have negativ indflydelse på de kognitive funktioner. Symptombedring er ikke nødvendigvis fulgt af funktionelt *recovery* (Adler et al 2006; Kennedy et al 2007), og undersøgelser har påvist, at vedvarende kognitive deficits er direkte relateret til psykosocialt outcome og arbejdsevne (Jaeger 2006, Zajecka 2013, McIntyre et al 2013). Der er sammenhæng mellem nedsatte eksekutive funktioner og risiko for selvmord, og selvmordsrisiko (Keilp et al 2001) og kognitive vanskeligheder har indirekte betydning for kompliance, idet patienterne beskriver og oplever deres kognitive vanskeligheder som medicinbivirkninger (Burdick et al 2005).

I dag anvendes der ikke systematiske redskaber til beskrivelse af kognitive klager ved depression. I den akutte fase bør det overvejes at anvende et kort spørgeskema til alle patienter, da almindelig depressionsratingscales/inventory (MDI, HAM-D) ikke har eksplicite mål for kognition. Kognitiv udredning medtages ikke som indikator på nuværende tidspunkt, grundet mangel på egnet screeningsinstrument, men der vil i styregruppen arbejdes videre mhp. at finde og oversætte et egnet spørgeskema til screening for kognitive vanskeligheder. Grundet mulig uoverensstemmelse mellem subjektiv og objektivt reduceret kognition ved depression bør screeningsundersøgelsen, såfremt den er positiv, efterfølges af regelret neuropsykologisk undersøgelse (Farrin et al 2003). Endvidere bør der fokuseres på kognitive symptomer efter remission af depressionen.

Udredning ved diagnostisk instrument

Grundig psykopatologisk udredning er vigtig, da diagnosen afgør behandling og prognose. Der findes flere diagnostiske instrumenter, der kan anvendes til formålet, bl.a. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) og Present State Examination – kort version til klinisk brug (PSE). Sidstnævnte er et semistruktureret interview, der er baseret på SCAN. Ved SCAN-interview er der påvist god overensstemmelse imellem forskellige bedømmere, samt test-retest-forhold for de diagnostiske hovedgrupper (Rijnders et al 2000, Wing et al 1990). Diagnostiske instrumenter, som f.eks. SCAN, er at betragte som en diagnostisk "guldstandard", som andre metoder, f.eks. spørgeskema-baseret diagnostik, holdes op imod (Eaton et al 2000). Aktuelt anvendes PSE i det kliniske arbejde, f.eks. i tilfælde af mindre klar psykopatologi og nydebuterede depressioner, omend ikke på systematisk vis. Anvendelsen af SCAN kræver omfattende optræning ved WHO-certificeret enhed. En kortere version (mini-SCAN), der i princippet er en computeriseret version af PSE, har vist god overensstemmelse med et fuldt SCAN-interview (κ 0,90) (Nienhuis et al 2010).

Andre diagnostiske instrumenter er beskrevet i Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Denne indikator sættes på *stand by* og vil være til fornyet drøftelse ved senere revision af indikatorsættet, idet man anerkender relevansen, men ligeledes anser det for at være for ambitiøst at indføre et diagnostisk instrument på nuværende tidspunkt.

Varighed af ubehandlet depression

Ubehandlet depression medfører uhensigtsmæssige forandringer i hjernen, som



antidepressiva tilsyneladende modvirker (Sheline et al 2003). Flere studier har undersøgt konsekvenserne af ubehandlet depression. Varigheden af ubehandlet depression ≥ 12 måneder var associeret med flere depressive episode (Altamura et al 2007;2008), og jo længere tid, der går inden behandlingen igangsættes, jo længere tid varer den depressive episode (Kupfer et al 1989; Scott et al 1992; Gormley et al 1999). Diego-Adelino et al (2010) viste, at kort varighed af ubehandlet depression (≤ 8 uger) var associeret med bedre respons på antidepressiva udtrykt ved en lavere Hamilton-score efter 6 ugers behandling (patienternes baseline-HAMD-17 var ikke signifikant forskellig, omkring 23-24), hurtigere opnåelse af sustained response (21 vs. 35 dage) samt flere patienter i remission efter 6 uger. Indikatoren er dog problematisk af flere årsager. Da den spontane remissionsrate ved depression er størst først i forløbet (Patten 2007; Posternak et al 2001), er det usikkert, om den bedre prognose skyldes tidligere behandlingsindsats eller en øget forekomst af spontan remission tidligt i sygdomsforløbet. Et nyere dansk studie (Bukh et al 2013) har yderligere belyst problemstillingen og fundet, at varigheden af ubehandlet depression er en selvstændig prediktor for behandlingsudfaldet ved depression, når der korrigeres statistisk for en række demografiske og kliniske variable, heriblandt depressionens sværhedsgrad. Evidensen på området er for nyligt opsummeret i en oversigtsartikel (Hjerrild et al 2014) og i en meta-analyse (Ghio et al 2014). I styregruppen fandt man varigheden af ubehandlet depression vanskelig at definere, operationalisere og registrere med tilstrækkelig nøjagtighed, hvorfor indikatoren blev fravalgt for nærværende.

Udløsende og vedligeholdende faktorer

Depression kan udløses af forskellige faktorer, heriblandt såkaldte "stressful life events". Det kan f.eks. dreje sig om død af nærtstående, skilsmisse/ægteskabelige problemer, overgreb, fyring, økonomiske problemer m.v. (Kendler et al 1995; 1999, Caspi et al 2003, Risch et al 2009, Horesh et al 2010). Stressende livsbegivenheder ser således ud til at kunne bidrage til depressionens patogenese, muligvis med kortisol som mediator (Burke et al 2005).

Udover udløsende faktorer bør patienten undersøges for vedligeholdende faktorer, der kan reducere muligheden for varig respons og remission på den foranstaltede behandling. Disse vedligeholdende faktorer kan have somatisk karakter (somatisk sygdom, smerte, misbrug m.v.), psykologisk karakter (interpersonelle konflikter, uhensigtsmæssige tanke- og handlemønstre m.v.) samt social karakter (arbejdsevne, boligforhold m.v.)

Sådanne mulige udløsende og vedligeholdende begivenheder er vigtige at identificere som behandler, men Styregruppen fandt det vanskeligt at operationalisere denne indikator, da ikke alle patienter umiddelbart har udløsende og vedligeholdende stressorer. Det er endvidere vanskeligt klart at definere i datadefinitionerne, hvilke forhold patienten skal udredes for, før indikatoren kan betragtes som opfyldt.

Depressionens sværhedsgrad ved Major Depression Inventory (MDI)

Oprindeligt var der i denne indikator anført muligheden for valgfrihed mellem henholdsvis HAM-D17 og Major Depression Inventory (MDI). MDI kan anvendes diagnostisk såvel som til vurdering af depressionens sværhedsgrad (Bech 1997, Bech et al 1998), idet der er vist god overensstemmelse mellem Hamiltons depressionsskala og MDI (Olsen et al 2003). MDI er konstrueret til at kunne anvendes som diagnostisk instrument efter ICD-10- og DSM-IV-kriterier (Bech et al 2001), i modsætning til HAM-D, men sensitivitets- og specificitetsniveauet varierer mellem studier (Bech et al 2001, Forsell 2005, Cuijpers 2007).



En fordel ved MDI er, at det ikke kræver optræning og sam-ratings af personale til administration af spørgeskemaet, hvilket er attraktivt i en travl klinisk hverdag. Endvidere er MDI bredt anvendt af praktiserende læger, da det er et centralt depressionsspørgeskema anbefalet af både Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolar depression samt Dansk selskab for almen medicins behandlingsvejledning for depression i almen praksis. MDI er ikke medtaget i Dansk Depressionsdatabase, da man ønsker at anvende et enkelt instrument til bestemmelse af sværhedsgrad med henblik monitorering over tid.

Misbrug samt anden psykisk komorbiditet

Disse indikatorer blev af Styregruppen anset som yderst relevante, og der foreligger evidens for en høj forekomst af misbrug (Grant et al 2004) samt især angstlidelser (Sartorius et al 1996) og personlighedsforstyrrelser (Newton-Howes et al 2006, Friberg et al 2014). Disse forhold er af stor betydning, da komorbiditet generelt er forbundet med dårligere prognose. Forslaget om inklusion af denne indikator blev fremsat efter høringsfasen af det præliminære indikatorsæt. Dette medfører, at såfremt de blev formuleret som indikatorer, vil de ikke kunne nå at blive testet inden implementeringen af Dansk Depressionsdatabase. Styregruppen vil ved første revision af indikatorsættet genoverveje indikatorer omhandlende misbrug samt komorbiditet, såfremt de kan operationaliseres til anvendelige indikatorer.

Medicinsk antidepressiv behandling

I den opdaterede NICE Depression in adults findes gennem meta-analytiske principper evidens for, at SSRI er mere effektive end placebo, om end evidensen er størst for moderat til svær depression (evidensniveau A). Der er solid evidens for, at tricykliske antidepressiva (TCA) og monoaminoxidase-hæmmere (MAOI) er mere effektive end placebo (evidensstyrke A). Der er evidens for, at 3. generations antidepressiva (Duloxetin, reboxetin, mirtazapin, venlafaxin) er mere effektive end placebo (evidensstyrke A). Dette er i tråd med den nationale rekommandationsliste, som er udgivet af Institut for Rationel Farmakoterapi (www.irf.dk) samt Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Der er således solid evidens for effekt af medicinsk antidepressiv behandling, men indikatoren blev ikke medtaget i det endelige indikatorsæt, da de fleste patienter ved udskrivelsen er i antidepressiv behandling. Endvidere frembyder meningsfuld registrering af medikamentel behandling problemer, der for nærværende ikke kunne løses. Derfor valgte man i Styregruppen at lade den medicinske behandling udgå som en selvstændig indikator og udelukkende fokusere på psykoterapeutisk behandling, idet tilbud om denne behandlingsform ikke gives som en fast del af behandlingen. Ved første revision af indikatorsættet vil indikatoren blive drøftet igen.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Der er udført flere meta-analyser på effekten og bivirkninger ved ECT-behandling. UK ECT gruppen viste i en metanalyse af i alt 73 randomiserede studier, at ECT var signifikant mere effektiv end simuleret ECT (ingen strømføring i elektroder) og medicinsk antidepressiv behandling. Bilateral elektrodeplacering, større behandlingsfrekvens og strømdosis var alle forbundet med øget effekt af behandlingen, men også øget forekomst af kognitive bivirkninger (UK ECT Group 2003). UK ECT gruppen anvendte en kontinuert udfaldsvariabel (ændringer i depressionens sværhedsgrad), men Pagnin og medarbejdere udførte en meta-analyse af randomiserede og non-randomiserede kontrollerede studier, hvor udfaldsvariablen var



dikotom (respons vs. nonrespons, defineret som f.eks. en 50 % reduktion i scoren på Hamiltons depressionsskala). Man fandt, at ECT var signifikant mere effektivt end simuleret ECT og medicinsk behandling i både randomiserede og non-randomiserede studier. Et Cochrane-review så på ECT som behandling til deprimerede patienter over 60 år. Man inkluderede udelukkende randomiserede kontrollerede studier. Man fandt et så begrænset antal studier, at forfatterne helt afholdt sig fra at konkludere om brugen af ECT hos deprimerede over 60 år (Stek et al 2003). Der er solid evidens for effekten af ECT (evidensstyrke A), men indikatoren blev ikke medtaget i det endelige indikatorsæt grundet problemer med at fastslå en meningsfuld standard, der efterfølgende kunne tolkes i kvalitetssikringsammenhæng.

Vedligeholdelses- og forebyggelsesbehandling

En betydelig del af de patienter, der har haft en depressiv episode, vil efterfølgende opleve endnu en episode (Kessing et al 2004; Kessing et al 1998), og derfor har der været forsket en del i forebyggende behandling i form af vedligeholdelsesbehandling. Et systematisk review af Geddes et al (2003) skal fremhæves i den betydelige litteraturmængde, der foreligger på området. Her fandt man at risikoen for relaps kunne reduceres med 70 % i forhold til placebo, såfremt medicinsk antidepressiv behandling blev opretholdt. I NICE-rapportens meta-analyse, der bygger videre på Geddes og medarbejderes artikel, nås samme konklusion. NICE-rapporten undersøger endvidere evidensen for anvendelse af forskellige former for psykoterapi til relaps-prævention, og der findes bedst evidens for kognitiv-adfærdsterapeutiske terapier. I en meta-analyse af Glue og medarbejdere fandt significant nedsættelse i relaps-raterne ved vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva (Glue et al 2010). Vedligeholdelsesbehandling blev ikke medtaget i det nuværende indikatorsæt grundet registreringsproblemer trods høj evidensstyrke (evidensstyrke A).

Psykoedukation

I Referenceprogram for unipolar depression hos voksne er formaliseret psykoedukation defineret som "...en form for interaktiv undervisning, der bl.a. har til formål at øge patienters og pårørendes viden om depression, styrke samarbejdet om behandlingen og forebygge nye episoder". Et forløb strækker sig typisk over 8-12 sessioner, og gruppen består af patienter og/eller pårørende. Et tysk studie af 62 patienter førstegangsyndlagt med depression viste, at omfanget af kendskab affektive lidelser var associeret med varende remission i depressionen (Kronmüller et al 2007). I to japanske studier fandt man, at psykoedukation var forbundet med længere tid til relaps af unipolar depression i forhold til "treatment as usual" (Morokuma et al 2013, Shimazu et al 2011). Der findes overordnet set relativt få studier af effekten af psykoedukation på unipolar depression, som det bemærkes i Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Indholdet i selve psykoedukationen varierer mellem studierne, hvilket gør, at de kun vanskeligt lader sig sammenligne. Desuden varierer patientpopulationen mellem studierne. Der findes flere studier ved bipolar affektiv sygdom, hvor gruppe-baseret psykoedukation har vist sig effektiv (bl.a. Colom et al., 2003; Weber Rouget et al., 2007). To meta-analyser af henholdsvis passiv psykoedukation (Donkers et al 2009) og en aktiv form for psykoedukation (biblioterapi)(Cuijpers 1997) har vist en effekt på depressive symptomatologi. Indikatoren vedrørende psykoedukation blev ikke medtaget i det endelige indikatorsæt grundet den manglende evidens for interventionens effektivitet. Dertil skal dog bemærkes, at der eksisterer faglig konsensus om denne behandlingsforms



berettigelse.

Fysisk aktivitet

Denne indikator har både været drøftet i indikatorgruppen og blev desuden foreslået i forbindelse med regionernes tilbagemelding på indikatorerne i høringsfasen, men er for nuværende ikke medtaget grundet problemer med hensyn til operationalisering og meningsfuld definition af begrebet "fysisk aktivitet", omend en nyere meta-analyse ikke finder effektforskelle mellem aerob træning og styrketræning (Silveira et al 2013). Overordnet set er evidensgrundlaget ikke helt entydigt (Mead et al 2009, Krogh et al 2011, Cooney et al 2013), men en meta-analyse har dog fundet, at fysisk aktivitet nedsætter depressive symptomer hos patienter med komorbid kronisk somatisk lidelse (Herring et al 2012) samt hos ældre (Bridle et al 2012). Styregruppen anerkender, at fysisk aktivitet, måske som en form for adfærdsaktivering, erfaringsmæssigt udgør et positivt element i behandlingen af depression, der ligeledes må forventes at have positiv effekt på overlevbarheden blandt patienter med depression.

Opfølgning ved psykolog/egen læge

Indikatoren omhandler den del af patienterne, der følges hos privatpraktiserende psykolog/egen læge. Indikatorerne udgår grundet problemer i forbindelse med dokumentation/registrering, men ønsket om at sikre, at patienten ikke tabes efter udskrivelsen er indeholdt i Indikator 7.

Referencer

Adler DA, McLaughlin TJ, Rogers WH, Chang H, Lapitsky L, Lerner D. Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1569-76.

Altamura AC, Dell'Osso B, Mundo E, Dell'Osso L. Duration of untreated illness in major depressive disorder: a naturalistic study. *Int J Clin Pract* 2007;61:1697-1700.

Altamura AC, Dell'Osso B, Vismara S, Mundo E. May duration of untreated illness influence the long-term course of major depressive disorder? *Eur Psychiatry* 2008;23:92-96.

Aneshensel CS, Stone JD. Stress and depression: a test of the buffering model of social support. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Dec;39(12):1392-6.

Andersen IB, Matzen P (red). *Evidensbaseret medicin*. Gads Forlag 2005.

Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12:1-27.

Aro AR, Nyberg N, Absetz P, Henriksson M, Lönnqvist J. Depressive symptoms in middle-aged women are more strongly associated with physical health and social support than with socioeconomic factors. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(3):191-8.



Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnosis in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2004;4:37-347.

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight. *Am J Psychiatry* 2004;161:2163-2177.

Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, Jüni P, Cuijpers P. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(5):e1001454.

Bech P. Quality of life instruments in depression. *Eur Psychiatry* 1997;12:194-198.

Bech P, Rasmussen NA, Olsen LR, Noerholm V, Abilgaard W. The sensitivity and specificity of the major depression inventory, using the present state examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord* 2001;66:159-164.

Bech P, Wermuth L. Applicability and validity of the major depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Nord J Psychiatry* 1998;52:305-309.

Bech P. Is the antidepressive effect of second-generation antidepressants a myth? *Psychol Med.* 2010 Feb;40(2):181-6.

Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000;157:1925-1932.

Bower P, Kontopantelis E, Sutton A, Kendrick T, Richards DA, Gilbody S, Knowles S, Cuijpers P, Andersson G, Christensen H, Meyer B, Huibers M, Smit F, van Straten A, Warmerdam L, Barkham M, Bilich L, Lovell K, Liu ET. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2013 Feb 26;346:f540.

Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013 Oct;43(10):2017-26.

Boyer CA, McAlpine DD, Pottick, KJ, Olfson M. Identifying risk factors and key strategies in linkage to outpatient psychiatric care. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1592–1598.

Bridge AJ, Barbe RP. Reducing rehospitalisation in depression and schizophrenia: current evidence. *Curr Opin Psychiatry* 2004;17:505-511.

Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2012 Sep;201(3):180-5.

Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Kessing LV. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *J Affect Disord.* 2013 Feb 15;145(1):42-8.



Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res.* 2005;136(1):43-50.

Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol response to psychological stress. A metaanalysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846-856.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig AW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.

Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33:395-405.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikelea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:402-407.

Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep.

Cronkite RC, Moos RH, Twohey J, Cohen C, Swindle R. Life circumstances and personal resources as predictors of the ten-year course of depression. *Am J Community Psychol* 1998;26(2):255-280.

Cuijpers P. Bibliotherapy in unipolar depression: a metanalysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1997;28:139-147.

Cuijpers P, Dekker J, Noteboom A, Smits N, Peen J. Sensitivity and specificity of the major depression inventory in outpatients. *BMC Psychiatr* 2007;7:39-44.

Cuijpers P, Van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Psychotherapy for depression in adults: a metaanalysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-922.

Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord.* 2002 Dec;72(3):227-36.

Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry.* 2014 Apr 1;171(4):453-62.

Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Is excess mortality higher in depressed men than in depressed women? A meta-analytic comparison. *J Affect Disord.* 2014 Jun;161:47-54.



Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry*. 2010 Mar;196(3):173-8.

Cuijpers P, Clignet F, van Meijel B, van Straten A, Li J, Andersson G. Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2011 Apr;31(3):353-60.

Cuijpers P, Andersson G, Donker T, van Straten A. Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nord J Psychiatry*. 2011 Dec;65(6):354-64.

Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry*. 2013 Jul;58(7):376-85.

Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014 Apr;159:118-26.

Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Sep;70(9):1219-29.

Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, van Oppen P, Hollon SD, Andersson G. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2010 Feb;30(1):51-62.

Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD, Andersson G. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Jun;121(6):415-23.

De Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D, Perez-Egea R, Alvarez E, Perez V. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J Affect Disord* 2010;120:221-225.

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-2107.

Donkers T, Griffiths KM, Cuijpers P, Christensen H. Psychoeducation for depression, anxiety and psychological distress: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2009;7:79-87.

Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD, Dekker JJ. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Oct;78(5):668-80.

Eaton WW, Neufeld K, Chen LS, Cai G. A comparison of self-report and clinical diagnostic



interviews for depression. *Arc Gen Psychiatry* 2000;57:217-222.

Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization. Lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:409-416.

Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-1138.

Farrin L, Hull L, Unwin C, Wykes T, David A. Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003 Winter;15(1):98-104.

Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Cleare AJ. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry.* 2012 Nov;201(5):369-75.

Forsell Y. The major depression inventory versus schedules for clinical assessment in neuropsychiatry in a population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:209-213

Forsman AK, Schierenbeck I, Wahlbeck K. Psychosocial interventions for the prevention of depression in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Aging Health.* 2011 Apr;23(3):387-416.

Friborg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgård KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J Affect Disord.* 2014 Jan;152-154:1-11.

Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;363:653-661.

George LK, Blazer DG, Hughes DC, Fowler N. Social support and the outcome of major depression. *Br J Psychiatry.* 1989 Apr;154:478-85.

Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014 Jan;152-154:45-51.

Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res.* 1993 Jul-Sep;27(3):259-73.

Glue P, Donovan MR, Kolluri S, Emir B. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010 Aug;44(8):697-705.

Goldacre M, Seagroatt V, Hawton K. Suicide after discharge from psychiatric inpatient care. *Lancet.* 1993 Jul 31;342(8866):283-6.



Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002;109:497-504.

Gormley N, O'Leary D, Costello F. First admissions for depression: is the "no-treatment interval" a critical predictor of time to remission? *J Affect Disord* 1999;54:49-54.

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug;61(8):807-16.

Hall CW, Popkin MK, Devaul RA, Faillace LA, Stickney RN. Physical illness presenting as psychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1315-1320.

Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosci* 2009;3(26):1-7

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278-96.

Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):17-28.

Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999;318:1460-1467.

Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):101-11.

Hjerrild S, Videbech P. Længere varighed af ubehandlet depression tyder på dårligere prognose. *Ugeskr Laeger* 2014;176:434-6.

Horesh N, Iancu I. A comparison of life events in patients with unipolar disorder or bipolar disorder and controls. *Compr Psychiatry*. 2010 Mar-Apr;51(2):157-64.

Høyer EH, Olesen AV, Mortensen PB. Suicide risk in patients hospitalised because of an affective disorder: a follow-up study 1973-1993. *J Affect Disord* 2004;78:209-217.

Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, Papakostas GI, Perlis RH, Sonawalla S, Fava M. Comorbid medical illness and relapse of major depressive disorder in the continuation phase of treatment. *Psychosomatics* 2004;45:419-425.

Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2006;145(1):39-48.



Jakobsen JC, Hansen JL, Storebø OJ, Simonsen E, Gluud C. The effects of cognitive therapy versus 'no intervention' for major depressive disorder. *PLoS One*. 2011;6(12):e28299.

Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CRW, Besser GM. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: Response to lowering plasma cortisol. *Q J Med* 1979;191:465-472.

Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003;54:216-226.

Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RMA, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809-816.

Kelly WF, Miranda J, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1996;45(6):715-720.

Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995;152:833-842.

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:837-841.

Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, Mckeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disorders* 2007;9(1-2):25-37.

Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998;28(5):1027-38.

Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003;73:261-269.

Kessing LV. Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Br J Psychiatry* 2004;184:153-156.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(5):339-44.

Kessing LV, Munk-Jørgensen P. Does type of first contact in depressive and bipolar disorders predict subsequent hospitalisation and risk of suicide. *J Affect Disord* 2004;83:65-71.

Kobak KA, Brown B, Sharp I, Levy-Mack H, Wells K, Ockun F, Williams JBW. Sources of unreliability in depression ratings. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:82-85.

Krogh J, Nordentoft M, Sterne JA, Lawlor DA. The effect of exercise in clinically depressed



adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):529-38.

Kronmüller KT, Victor D, Schenkenbach C, Postelnicu I, Backenstrass M, Schröder J, Mundt C. Knowledge about affective disorders and outcome of depression. *J Affect Disord* 2007;104:155-160.

Kupfer DJ, Frank E, Perel JM. The advantage of early treatment intervention in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:771-775.

Landrø NI, Stiles TC, Sletvold H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14(4):233-40.

Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: Thirteen-year follow-up from Baltimore Epidemiologic Catchment Area study. *Stroke* 2001;32:1979-1983.

Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):899-907.

Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2012 Oct;140(2):113-24.

Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, Keller MB. Antidepressants and risks of suicide and suicide attempts: a 27-year observational study. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):580-6.

Leskelä U, Rytsälä H, Komulainen E, Melartin T, Sokero P, Lestelä-Mielonen P, Isometsä E. The influence of adversity and perceived social support on the outcome of major depressive disorder in subjects with different levels of depressive symptoms. *Psychol Med* 2006 Jun;36(6):779-88.

Lieberman PB, Wiitala SA, Elliot B, McCormick S, Goyette SB. Decreasing length of stay: Are there effects on outcomes of psychiatric hospitalization? *Am J Psychiatry* 1998; 155:905-909.

Lin E, Diaz-Granados N, Stewart DE, Bierman AS. Postdischarge care for depression in Ontario. *Can J Psychiatry*. 2011 Aug;56(8):481-9.

Lin CH, Chen YS, Lin CH, Lin KS. Factors affecting time to rehospitalization for patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Jun;61(3):249-54.

Mann JN, Thakore JH. Melancholic depression and abdominal fat distribution: a mini-review. *Stress* 1999;3(1):1-15.

McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, Alsuwaidan



M, Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013 Jun;30(6):515-27.

Melle JP van, De Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JGP, Ormel J, Van Veldhuisen DJ, Van Den Brink RBS, Van Den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-822.

Mead GE, Morley W, Campell P, greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8:CD0043366.

Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: Considerations from a life stress perspective. *Psychological Rev* 2005;112:417-445.

Morokuma I, Shimodera S, Fujita H, Hashizume H, Kamimura N, Kawamura A, Nishida A, Furukawa TA, Inoue S. Psychoeducation for major depressive disorders: a randomised controlled trial. *Psychiatry Res*. 2013 Nov 30;210(1):134-9.

Mortensen PB, Agerbo E, Erikson T, Qin P, Westergaard-Nielsen N. Psychiatric illness and risk factors for suicide in Denmark. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):9-12.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-858

Mykletun A, Bjerkeset O, Overland S, Prince M, Dewey M, Stewart R. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(2):118-25.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. National Practice Guideline 90, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: treatment and management National Practice Guideline 91, 2009.

Nelson EA, Maruish ME, Axler JL. Effects of discharge planning and compliance with outpatient appointments on readmission rates. *Psychiatr Serv*. 2000 Jul;51(7):885-9.

Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry*. 2006 Jan;188:13-20.

Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-2774..

Nienhuis FJ, van de Willige G, Rijnders CA, de Jonge P, Wiersma D. Validity of a short clinical interview for psychiatric diagnosis: the mini-SCAN. *Br J Psychiatry*. 2010 Jan;196(1):64-8.



Nilsson FM, Kessing LV, Sørensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:202-211.

Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. On increased risk of developing late-onset epilepsy for patients with major affective disorder. *J Affect Disord* 2003;75:39-40.

Nilsson FM, Kessing LV, Sørensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Affective disorders in neurological diseases: a case register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:41-50.

Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;2001:380-386.

Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Oct;68(10):1058-64.

Ohira T, Iso H, Satoh S, Sankai T, Tanigawa T, Ogawa Y, Imano H, Satp S, Kitamura A, Shimamoto T. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001;32:903-908.

Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V, Martiny K, Bech P. The internal and external validity of the major depression inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med* 2003;33:351-356.

Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:96-103.

O'Sullivan RL, Fava M, Agustin C, Baer L, Rosenbaum JF. Sensitivity of the six-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 May;95(5):379-84.

Pagnin D, De Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004;20:13-20.

Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75;1:8-14.

Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord* 2001;63:35-41.

Patten SB. An animated depiction of major depression epidemiology. *BMC Psychiatry* 2007;7:23-27.

Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: A systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 2004;73:207-215.

Patton GC, Carlin JB, Coffey C, Wolfe R, Hibbert M, Bowes G. Depression, anxiety, and smoking



- initiation. A prospective study over 3 years. *Am J Public Health* 1998;88:1518-1522.
- Paykel ES, Cooper Z, Ramana R, Hayhurst H. Life events, social support and marital relationships in the outcome of severe depression. *Psychol Med.* 1996 Jan;26(1):121-33.
- Paykel ES. Life events, social support and depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;377:50-8.
- Posternak MA, Miller I. Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *J Affect Disord* 2001;66:139-146.
- Qin P, Nordentoft M. Suicide risk in relation to psychiatric hospitalization. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:427-432.
- Ravnskilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R. Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol.* 2002;43(3):239-51.
- Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Sundhedsstyrelsen 2007.
- Rijnders CA, van den Berg JF, Hodiamont PP, Nienhuis FJ, Furer JW, Mulder J, Giel R. Psychometric properties of the schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN-2.1). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000;35: 348-52.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang LY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression. *JAMA* 2009;301:2462-2471.
- Sartorius N, Ustün TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996 Jun;(30):38-43.
- Scott J, Eccleston D, Boys R. Can we predict the persistence of depression? *Br J Psychiatry* 1992;161:663-637.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-1518.
- Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA, Inoue S. Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2011 May;198(5):385-90.
- Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ES, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology.* 2013;67(2):61-8.
- Simons CJ, Jacobs N, Derom C, Thiery E, Jolles J, van Os J, Krabbendam L. Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. *Acta*



Psychiatr Scand. 2009;120(1):45-52.

Smit F, Beekman A, Cuijpers P, de Graaf R, Vollebergh W. Selecting key variables for depression prevention: results from a population-based prospective epidemiological study. *J Affect Disord* 2004;81:241-249.

Stek ML, Wurff van der FFB, Hoogendijk WJG, Beekman ATF. Electroconvulsive therapy for the depressed elderly. *Cochrane database of systematic reviews* 2003, issue 2.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Behandling af depressionssjukdomar – en systematisk litteraturöversikt. Nr. 166/1-3, 2004.

Stordal KI, Lundervold AJ, Mykletun A, Asbjørnsen A, Biringer E, Egeland J, Hammar A, Landrø NI, Roness A, Rund BR, Sundet K, Lund A. Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(1):36-44.

Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of affective disorder following hospitalization with hyperthyroidism – register-based study. *Eur J Endocrinol* 2005;152:535-543.

Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: A register-based study. *Thyroid* 2005;15:700-707.

Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. The risk of affective disorder in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroimmunology* 2006;31:614-622.

The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.

Trajković G, Starčević V, Latas M, Leštarević M, Ille T, Bukumirić Z, Marinković J. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Res*. 2011 Aug 30;189(1):1-9.

Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry*. 2011 Dec;199(6):453-8.

Weber Rouget B, Aubry JM. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. *J Affect Disord* 2007;98:11-27.

Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, Jablenski A, Regier D, Sartorius N. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93

Vurdering og visitation af selvmordstruede. Sundhedsstyrelsen 2007.



Zajecka JM. Residual symptoms and relapse: mood, cognitive symptoms, and sleep disturbances. J Clin Psychiatry. 2013;74 Suppl 2:9-13.

