

Prosjektplan for: Systematisk kartleggingsoversikt om langtidseffekter av antidepressiva for depresjon

Plan utarbeidet (dd.mm.åååå): 12.3.2019

Langtidseffekter av antidepressiva

Vestre Viken HF har bedt Folkehelseinstituttet (FHI) om å utføre en systematisk kartleggingsoversikt over forskning på langtidseffekter og bivirkninger av behandling med antidepressiva.

Kort beskrivelse/sammendrag

Vi skal systematisk kartlegge hva som finnes av forskning på effekter og bivirkninger av behandling med antidepressiva av pasienter med depresjon og behandlingsvarighet på 6 måneder eller lenger. Vi søker systematisk og presenterer i kategorier for diagnose, type antidepressiva, type sammenlikning (placebo, standardbehandling, annen aktiv behandling) type utfallsmål (effekt eller bivirkning) og for design (systematisk oversikt, primærstudie (randomisert og ikke-randomisert kontrollerte studie eller observasjonsstudie med og uten kontrollgruppe)). Et av produktene av denne forskningskartleggingen er et interaktivt, nettbasert forskningskart som illustrerer forekomsten av systematiske oversikter og studier som handler om ulike behandlingstiltak for ulike målgrupper. Brukerne av det interaktive forskningskartet kan velge en gitt kombinasjon av målgruppe og behandlingsmetode og få opp en referanseliste med systematiske oversikter og studier som er kodet med den aktuelle målgruppen og behandlingsmetoden.

English:

The Division of Health Services at the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) has been commissioned by Vestre Viken Hospital Trust to conduct a systematic mapping review of research on long-term effects and adverse effects of treatment with antidepressants.

We will systematically map the existing research on long-term effects (and adverse effects) of antidepressants lasting for 6 months or longer for patients diagnosed with depression. We will perform a systematic literature search and present the results in categories for different diagnosis, type of antidepressant, type of comparison (placebo, standard treatment, other active treatment), type of outcome (effect and adverse effect), and for type of design (systematic review, randomized, non-randomized study or observational study with and without control group). One of the products of this review is an interactive, web-based evidence and gap map that illustrates the occurrence of systematic reviews and primary studies about different treatments for different target groups. The users of the online interactive evidence and gap map can chose a given combination of target group and treatment method.

Prosjektkategori og oppdragsgiver

Produkt (programområde): Systematisk kartleggingsoversikt

Tematisk område: Psykisk helse

Oppdragsgiver: Vestre Viken HF
(med navn på kontaktperson for eksterne prosjekter): Paul Møller
Mail: paul.moller@vestreviken.no

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Geir Smedslund

Prosjektansvarlig (gruppeleder): Hege Kornør

Interne medarbeidere: Gunn E. Vist
Ingvild Kirkehei (til februar 2019)
Vigdis Underland
Julia Bidonde
Ingrid Harboe
Marte Handal, avdeling for psykiske lidelser

Eksterne medarbeidere: Arne Vaaler, NTNU
Joar Øveraas Halvorsen, St. Olavs hospital
Trond Martin Velken, Sykehuset i Vestfold
Trond Aarre, Helse Førde
Lars Tanum, UiO

Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres fravær: Prosjektansvarlig omorganiserer gruppen eller henter inn andre interne medarbeidere

Oppdraget

Oppdraget omhandlet effekter av langtidsbehandling med antipsykotika og antidepressiva. Dette er et svært omfattende felt, og vi har delt oppgaven i to. Den første rapporten om langtidseffekter av antipsykotika ble publisert i september 2018 (1). Oppdragsgiver har bedt oss om å lage en systematisk kartleggingsoversikt om hva som finnes av forskning på langtidseffekter av behandling med antidepressiva. Dette med sikte på å eventuelt kunne gå mer målrettet inn i arbeidet med en oversikt over konkrete effekter og bivirkninger etterpå.

Mål

Prosjektets hovedmål er å systematisk kartlegge eksisterende forskning om effekter og bivirkninger av langtidsbehandling (6 måneder eller lengre) med antidepressiva hos pasienter med depresjon.

Bakgrunn

I *Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten* (2) står det: «Depresjon er en bred og heterogen diagnosegruppe, der sentrale symptomer er senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi.» Videre står det at andre vanlige symptomer er redusert konsentrasjon og oppmerksomhet, redusert selvfølelse og selvtillit, skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse, negative og pessimistiske tanker om fremtiden, tretthet, initiativløshet og beslutningsvegring, tanker og planer om selvmord, søvnforstyrrelser, redusert eller økt appetitt, angst, psykomotorisk retardasjon eller agitasjon. Depresjon har en 12 måneder prevalens på mellom 1% og 10% og utgjør en av de største sykdomsbyrdene i samfunnet. I løpet av livet opplever hver femte person en depresjon (2). Ubehandlete episoder har typisk en varighet på 3 til 12 måneder (3). I følge reseptregisteret (www.reseptregisteret.no) var det i 2017 i overkant av 332 000 brukere av antidepressiva i Norge. Disse fikk utlevert mer enn 103 millioner døgndoser til en verdi av nesten 300 millioner kroner i 2017. Antall brukere per tusen innbyggere har ligget stabilt på i overkant av 60 hvert år mellom 2004 og 2017 (www.reseptregisteret.no). Vi vet ikke mye om hvilken indikasjon disse medikamentene er forskrevet på. Det er grunn til å tro at en betydelig andel er på andre indikasjoner enn depresjon. De nasjonale retningslinjene (2) ble utgitt i 2009 og skiller mellom mild og moderat til alvorlig depresjon. Den første kategorien skal normalt behandles i primærhelsetjenesten, og tiltak kan være rådgivning, fysisk trening og selvhjelp. Moderat til alvorlig depresjon kan behandles både i primær- og i spesialisthelsetjenesten. «Ved første forekomst av alvorlig depresjon hos en pasient bør man vurdere en kombinasjon av antidepressiver og strukturert psykologisk behandling...» (Nasjonale retningslinjer (2)). I diagnosemanualen *International Classification of Diseases (ICD-10)* (4) deles klinisk depresjon inn i mild depressiv episode (4 av 10 symptomer), moderat depressiv episode (fem til seks symptomer) og alvorlig depressiv episode (syv eller flere symptomer, med eller uten psykotiske symptomer). Symptomene bør være til stede i to uker eller mer, og hvert symptom bør være til stede mesteparten av dagen.

Forskningsspørsmål

Overordnet forskningsspørsmål er: Hva finnes av forskning (antall og type forskningsrapporter) om effekter og bivirkninger av behandling med antidepressiva hos pasienter med depresjon med behandlingsvarighet på 6 måneder eller lengre sammenliknet med annen behandling? Vi vil også kartlegge studier som har sett på langtidseffekter i perioden etter seponering.

Metoder og arbeidsform

Forskningsskart:

Et forskningsskart er en litteraturoversikt over et definert forskningsspørsmål der man går fram på en systematisk og vitenskapelig måte for å kartlegge eksisterende forskning på et spesifikt tema, og for på den måten også kunne bidra til å identifisere forskningshull og vise vei for framtidig forskning (5;6). Vi vil utarbeide rapporten i henhold til Campbell Collaboration sitt rammeverk for evidence and gap maps (<https://campbellcollaboration.org/better-evidence/evidence-gap-maps.html>).

Inklusjon/eksklusjon:

Vi søker både etter systematiske oversikter/ metodevurderinger over intervensjonsstudier og primærstudier. Vi inkluderer primært alle kvantitative forskningsdesign med kontrollgruppe som kan belyse effekter. Sekundært kan studier uten kontrollgruppe ha relevans dersom andre studiekarakteristika, som bivirkninger, er av klar interesse. Vi inkluderer bare studier med publikasjonsår 1986 eller senere. Dette er fordi det var da de første studiene av fluoksetin ble publisert. Dessuten står det i dagens retningslinjer at trisykliske antidepressiva (TCA) ikke skal gis i terapeutiske doser, kun lavdose behandling av andre typer symptomer (søvn, smerte, urinblære). Vi vil inkludere alle språk og forsøke å kode også studier som er på språk som vi ikke forstår. I tilfeller der vi tror en studie er relevant selv om vi ikke forstår språket, vil vi notere dette i rapporten.

P (populasjon): Vi inkluderer pasienter med følgende ICD-10 diagnoser: F32 Depressiv episode, F33 Tilbakevendende depressiv lidelse og F34 Vedvarende stemningslidelse. I DSM-IV tilsvarer dette MDD (296.2x (2=single episode) og 296.3x (3=recurrent), x = alvorlighetsgrad. Vi skiller mellom fire aldersgrupper: (1) barn under 12 år, (2) barn og ungdom (12-18 år), (3) voksne (18-64 år) og (4) eldre (65 år og eldre). Vi inkluderer altså både førstegangsdepresjon og tilbakevendende depresjon, men skiller mellom dem. Vi ekskluderer depresjon som ledd i bipolar lidelse og depresjon som følge av andre sykdommer.

I (tiltak): Langtids monoterapi med antidepressiva. Med «monoterapi» mener vi én type antidepressiva. Tilleggsbehandling med for eksempel benzodiazepiner inkluderes. Vi inkluderer også behandlinger som kombinerer antidepressiva med andre (for eksempel psykoterapi/psykososiale) tiltak. «Langtids» defineres her som mer enn 6 måneder. Spesifikt vil vi inkludere følgende koder:

- NO6A B Selektive serotoninreopptakshemmere
- NO6A X (Andre antidepressiver)
unntatt NO6A X01 – Oxitriptan, NO6A X02 – Tryptophan
NO6A X05 – Trazodone, NO6A X06 – Nefazodone, NO6A X09 – Viloxazine, NO6A X14 – Tianeptine, NO6A X22 – Agomelatine, NO6A X25 - Hyperici herba
- NO6A G (MAO-hemmere type A)

Vi ekskluderer følgende koder:

- NO6A A Ikke-selektive monoaminreopptakshemmere (TCA)

C (sammenlikning): placebo, ingen behandling, annen behandling uten antidepressiva.

O (utfall): Vi vil notere hvilke utfall som er rapportert og dele inn i effekter og bivirkninger. Utfall som vi vil registrere er: symptomer (selvrapporterte, klinikervurderte, pårørendevurderte), remisjon, frafall fra behandling, antall døgn innlagt, deltakelse i arbeidslivet, kognitiv fungering, livskvalitet, vektøkning, hodepine, svette, skjelvninger,

seksuelle forstyrrelser, impotens, søvnforstyrrelser, hjerterytmeforstyrrelser, blodtrykk (både høyt og lavt), hjertebank, munntørrehet, forstoppelse.

Studiedesign: Systematiske oversikter, randomiserte studier, ikke-randomiserte studier og observasjonsstudier med og uten kontrollgruppe, kasus-kontrollstudier. Vi vil også sjekke inkluderte systematiske oversikter for primærstudier som ikke har blitt fanget opp i de elektroniske søkene. Primærstudier inkludert i systematiske oversikter vil bli uthevet.

Søkestrategi:

Fullstendig søkestrategi vil utarbeides i samarbeid med en forskningsbibliotekar, og dialog med oppdragsgiver. Vi vil søke i følgende databaser: Epistemonikos, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane CENTRAL, HTA Database, MEDLINE, Embase og PsycINFO. For at ikke antall søketreff skal bli uhåndterbart, begrenser vi søket til 'long-term', 'years', 'months', 'follow-up', 'cohort', 'longitudinal' eller 'disease course' i tittel eller sammendrag. Alle legemiddelstudier skal rapporteres til myndighetene, men ikke alle studier blir publiserte. Derfor søker vi også i clinicaltrials.gov, hvor alle studier skal registreres.

Utvelgelse av studier:

Kombinasjoner av to av forskerne (GS, JB, VU, GEV) vil uavhengig av hverandre lese igjennom alle referansene som identifiseres i litteratursøket, og velge ut relevante referanser basert på inklusjonskriteriene. Utvelgelsen skjer først ved tittel/abstrakt, og deretter fulltekst. Eventuelle uenigheter løses gjennom diskusjon, eller ved å involvere en tredje forsker om nødvendig.

Konseptuelt rammeverk

Koding

For å gi hver enkelt studie faglige relevante merkelapper, vil vi i samarbeid med arbeidsgruppen utarbeide et rammeverk og en kodebok som en del av prosjektet. Vi vil bruke EPPI Reviewer 4 software for å kode de inkluderte studiene (se <https://eppi.ioe.ac.uk/eppireviewer-web/home>). Kategoriene vi vil bruke i kodingen er: Forfatter(e), publiseringsår, tittel, studiedesign og forskningsspørsmål, karakteristika ved deltagerne (alder, kjønn, diagnose, førstegangs/tilbakevendende), type, dose antidepressiva (høy/lav), tillegg av psykoterapi/psykososiale tiltak/annen medikamentell behandling, behandlingsperiode, oppfølgingsperiode og setting, hva og eventuelt dose av kontrolltiltaket, og type, utfallsmål. To personer vil, uavhengig av hverandre, kode/ kategorisere de utvalgte oversiktene/studiene. Vi vil pilotere kodeboken før vi begynner hovedkodingen. Eventuelle uenigheter vil bli løst med diskusjon. Vi vil kontakte fagpersoner for å sikre at det norske fagfeltets hovedinteresser blir ivaretatt. Vi vil ha løpende dialog med oppdragsgiver.

Et forskningskart er, som beskrevet over, en oversikt over og beskrivelse av omfang og type forskningslitteratur som finnes på et område. Vi vil ikke vurdere den metodiske kvaliteten i, eller gjengi resultater fra studiene. Resultatene i en systematisk kartleggingsoversikt presenteres enkelt, men omfatter en sortering og kategorisering av data fra studiene.

Fagfellevurdering

På dette forskningskartet bruker vi ikke eksterne fagfeller, men vi har en gruppe eksterne medarbeidere som er fagfolk på området. Prosjektplanen vil bli utarbeidet i samarbeid med oppdragsgiver (PM og flere andre i Vestre Viken HF). Oppdragsgiver vil bli konsultert om det oppstår spørsmål underveis i prosessen. Prosjektplanen godkjennes av konstituert avdelingsdirektør Hege Kornør, og den endelige rapporten godkjennes av fagdirektør i Klynge for vurdering av tiltak, Kåre Birger Hagen, før den blir publisert på FHI's nettsider.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

- Utkast prosjektplan: november 2018 mars 2019
- Revidert prosjektplan forelegges oppdragsgiver, eksterne medarbeidere og eksterne fagfeller: mars 2019
- Prosjektplan forventet ferdigstilt: mars 2019
- Litteratursøk: desember 2018/ mars 2019
- Valg av studier: mars-mai 2019
- Koding: mars-juni 2019
- Første utkast til sluttrapport: juli 2019
- Forberedelse av sluttrapport: juli-august 2019
- Godkjenning av ledere og publisasjon: august 2019

Dato for ferdigstillelse vil kunne bli endret på bakgrunn av omfang av funn. Endringer i tidsplan skjer i dialog med oppdragsgiver.

Oppstartdato (for FHI.no): 9. november 2018

Sluttdato (dato for publisering): august 2019

Utgivelse / formidling:

Prosjektets sluttprodukt er en FHI-rapport som framstiller kartleggingen i ulike tabeller ledsaget av forklarende tekst om forekomsten av forskningsbasert dokumentasjon og kunnskapshull for prosjektets problemstillinger, og et interaktivt forskningskart (evidence and gap map, EGM). Det interaktive forskningskartet vil genereres som en html-fil for publisering som en nettside. Nettsiden vil vise en interaktiv matrise som illustrerer forekomster av studier av ulike typer antidepressiva. Forekomstene vil vises per type studiedesign, og vil kunne filtreres på type forskningspublisasjon. Oppdragsgiver mottar rapporten to uker før den publiseres på www.fhi.no. Målgruppen er oppdragsgiver (Vestre Viken HF), politikere, beslutningstagere nasjonalt og på lokalt nivå, samt klinikere i første- og annenlinjetjenesten.

Risikoanalyse

Hvert elements risikofaktor er produktet av sannsynlighet og konsekvens. Vurderingen angis med graderingene liten, middels og stor.

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENNS	RISIKOFAKTOR
Sykdom	Lav	Utsettelse	
Annet prosjekt prioriteres høyere	Lav	Utsettelse	

Tiltak for å begrense risikoelementenes sannsynlighet og konsekvens:

– Prosjektansvarlig kan involvere andre medarbeidere ved langvarig sykdom

Referanser/litteratur

Indeksering for hjemmesiden

depresjon, antidepressiva, systematisk kartleggingsoversikt, langtidsbehandling

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

Smedslund G, Siqueland J, Kirkehei I, Steiro A. Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.

Dalsbø TK, Siqueland J, Dahm KT, Reinart LM. Effekter av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer: en systematisk oversikt [Effects of psychological therapies compared to antidepressant medication alone, or in combination with psychological therapies for depression in children and adolescents: a systematic review] Rapport –2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

Litteratur

1. Smedslund G, Siqueland J, Kirkehei I, Steiro A. Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.

2. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær og spesialisthelsetjenesten. Oslo: 2009.
3. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1).
4. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
5. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* 2005;8(1):19-32.
6. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010;5:69.