Behandling af klinisk depression

– hos patienter ≥ 18 år med en kræftsygdom

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
27. februar 2023 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
17. marts 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. marts 2028

INDEKSERING
Psykosociale forhold, depression, cancer.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
    Psykologiske interventioner 3
    Farmakologiske interventioner 3
    Collaborative care interventioner 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 7
    Psykologiske interventioner 7
    Farmakologiske interventioner 11
    Collaborative care interventioner 15
4. Referencer 18
5. Metode 21
6. Monitorering 26
7. Bilag 27
8. Om denne kliniske retningslinje 80

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Psykologisk behandling: Den ny inddragede litteratur gav ikke anledning til ændring af anbefalingens ordlyd. Farmakologisk behandling: Der er ikke inddraget ny litteratur, hvorfor der kun er ændret minimalt i formuleringen af anbefalingen. CC intervention: Ordlyden i anbefalingen er omformuleret, men indholdet er identisk med den originale.
Grundlag	Psykologiske interventioner: Der er her tilføjet fire yderligere RCT-studier, og justeret i tekst herefter. Farmakologisk behandling: Der nævnes her 2 artikler, men de er ikke inddraget i retningslinjen. CC interventioner: Der er ikke tilføjet yderligere litteratur.
Referencer	Opdateret.
Metode	Der er foretaget ændringer således, at det tilsvarer metoden benyttet ved opdateringen.
Bilag 14 – Resume	Bilag 14 – Resume er udtaget, da det ikke er en del af den nyeste retningslinjeskabelon, men et levn fra, da retningslinjen blev godkendt under Center for Kliniske Retningslinjer.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Psykologiske interventioner

1. **Psykologisk intervention kan anvendes til at behandle en klinisk depression hos cancerpatienter (B*).**

   Der er på baggrund af evidensen ikke mulighed for at fremhæve én psykologisk intervention frem for én anden.

Farmakologiske interventioner

2. **Det bør overvejes at behandle cancerpatienter med en klinisk depression med antidepressiva (D).**

   Valg af specifikt præparat bør afhænge af bivirkninger, patientens symptomer og prognose samt interaktioner med øvrig medicin.

Collaborative care interventioner

3. **Der bør med fordel tilbydes collaborative care behandling til kræftpatienter med klinisk depression. Dette gælder for alle stadier af kræftsygdom (A).**

2. Introduktion

Problemstilling
Klinisk depression er en væsentlig komorbiditet hos cancerpatienter, med en estimeret forekomst af svær depression hos mere end 16% af cancerpatienter, og depression af mindre grad op til 22% af cancerpatienter (1).

Klinisk depression er et syndrom med mindst 5 symptomer, hvor et er nedsat humør eller manglende interesse i næsten alle aktiviteter over mindst 2 uger. De andre symptomer inkluderer påvirket appetit eller søvnmønster, hyper- eller hypoaktivitet, nedsat energi, nedsat selvtillid eller selvværd, øget skyldfølelse, kognitive problemer, koncentrationsbesvær, og gentagne tanker omkring døden eller selvmordstanker. Klinisk depression kan have lette, moderate eller alvorlige former, afhængig af symptomernes intensitet og i hvor høj grad disse påvirker patientens daglige funktionsniveau (2).

Depressive symptomer hos cancerpatienter har stor klinisk relevans – der er sammenhæng mellem depression og forlænget hospitalsindlæggelse, øget fysisk 'distress', dårligere compliance med behandling, dårligere livskvalitet og en højere grad af ønske om at dø hurtigt. Svær depression har også vist sig at være en risikofaktor for død, uafhængig af andre kliniske parametre. Der er dog ingen evidens for, at behandling af depression hos cancerpatienter giver bedre overlevelse (3).

Diagnosticering af depression hos cancerpatienter er en udfordring, fordi mange af de fysiske symptomer, der er forbundet med diagnosen klinisk depression er hyppigt forekommende ved en cancersygdom (eller som bivirkninger af cancerbehandlingen). I Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen (SST) generelt, at depression diagnosticeres på baggrund af kriterierne i ICD-10 (4). ICD-10 kriterierne kan ses i bilag 1.

Depression hos kræftpatienter er således hyppigt forekommende, underbehandlet (5) og er ofte en stor belastning for både patient og pårørende. Det er derfor relevant at udarbejde en evidensbaseret klinisk retningslinje til behandling af depression hos voksne kræftpatienter.

Definitioner
Depression:
Depression defineres som en psykisk lidelse kendetegnet af vedvarende forsænket stemningsleje, nedsat energi og aktivitetsniveau, samt nedsat evne til at glæde sig eller føle interesse for omgivelserne. Koncentrationsevnen er svækket, og der er udtalt træthed og uoverkommelighedsfølelse.

Som tidligere nævnt anbefaler SST, at depression diagnosticeres på baggrund af kriterierne i ICD-10 (se ICD-10 kriterier i bilag 1).

Sværhedsgraden af depression vurderes ud fra antallet og varigheden af tilstedeværende kerne- og ledsagesymptomer og kan derfor fremstå klinisk meget forskelligt.

Sværhedsgraden gradueres i mild, moderat eller svær reaktion ved at man forhører sig om de depressive symptomers intensitet og varighed (6).

Kernesymptomer: 1) Nedtrykthed, 2) Nedsat lyst eller interesse, 3) Nedsat energi eller øget træthed.

Ledsagesymptomer: 1) Nedsat selvtillid eller selvfølelse, 2) Selvbebrejdelser eller skyldfølelse, 3) Tanker om død eller selvmord, 4) Tænke- eller koncentrationsbesvær, 5) Agitation eller hæmning, 6) Søvnforstyrrelser, 7) Appetit – eller vægtændring.

Der skal være mindst to kernesymptomer og mindst to ledsagesymptomer til stede i minimum 2 uger, før diagnosen stilles (2).

Palliative faser:
Palliativ indsats tilrettelægges ud fra den syges ønsker og behov for lindring, og med udgangspunkt i, at indsatsen også omfatter pårørende. Selvom det konkret i praksis kan give udfordringer, så inddeles palliativ indsats i en tidlig palliativ fase, en sen palliativ fase og en terminalfase (7, 8).

I den tidlige palliative fase er den syge fortsat i behandling med det mål at helbrede eller forlænge livet og få sygdommen under kontrol. Her kan palliativ behandling og rehabilitering være aktuel. Fasen kan vare flere år.

I den sene palliative fase er livsforlængende behandling ikke længere muligt eller aktuelt. Behandlingen fokuserer på lindring, livskvalitet, pleje og omsorg. Fasen kan vare måneder.

I terminalfasen er den syge døende, og det er ikke længere aktuelt at give livsforlængende behandling. Palliation er det centrale behandlingsmål, og patientens levetid er begrænset til dage eller uger.

Efter patientens død består palliativ indsats i eventuel støtte til efterladte (7, 8).

Patientperspektiv
Angst og depression er almindelige og invaliderende psykiske symptomer knyttet til diagnosticering og behandling af kræft. Sammenlignet med den generelle population er depression hyppigere hos mennesker med en kræftdiagnose (9).

Det har ikke været muligt at identificere litteratur med kvalitative udtalelser fra ikke- helbredte kræftpatienter om eget perspektiv på depression. Litteraturen i øvrigt viser, at depression svækker patientens evne til at nyde livet, medfører følelser af tomhed og meningsløshed og påfører familie og venner angst og uro. Dertil fremkalder depression manglende overholdelse af behandling, forlænget hospitalsophold, samt nedsat livskvalitet. Der er en forhøjet risiko for selvmord og viljen til at leve påvirkes negativt hos kræftpatienter i palliativ fase (10).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det specifikke formål med denne retningslinje er at optimere behandlingen af depression hos voksne kræftpatienter baseret på den foreliggende evidens.

Patientgruppe

Patienter på 18 år eller derover med en kræftsygdom, som har en klinisk depression vurderet på baggrund af et diagnostisk interview eller som har en mistænkt depression vurderet ud fra, at patienten overskrider grænseværdien på en valideret depressionsskala.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Mere specifikt er målgruppen læger, sygeplejersker og psykologer, der arbejder med patienter med kræftsygdom.

3. Grundlag

Psykologiske interventioner

1. Psykologisk intervention kan anvendes til at behandle en klinisk depression hos cancerpatienter (1C*).

Der er på baggrund af evidensen ikke mulighed for at fremhæve én psykologisk intervention frem for én anden.

Litteratur og evidensgennemgang

Cancer Care Ontario Guideline (CCO-retningslinjen), 2015 (11).

Der blev i CCO-retningslinjen (11) identificeret 9 RCT-studier, der undersøgte effekten af en psykologisk intervention versus en anden intervention (psykologisk eller farmakologisk) eller standardbehandling/venteliste-kontrolgruppe. Studierne, der undersøgte effekten af psykologisk intervention versus standardbehandling/ingen behandling (n=6) indgik i metaanalyser af effekten på kort sigt (2-13 uger) og på længere sigt (24 uger til 12 måneder).

Interventionerne i de 9 inkluderede studier var kognitiv adfærdsterapi, anden adfærdsterapi, narrativ terapi, social støtte, problemløsnings terapi, korttids psykodynamisk terapi, samt psyko-onkologisk støtte (se oversigt over studier i tabel 1). Der blev ikke identificeret nogen studier, der har undersøgt effekten af mindfulness baseret terapi alene. Varigheden af interventionerne varierede fra 2 til 20 uger.

Tabel 1: *Oversigt over psykologiske interventionsstudier inkluderet i CCO-retningslinjen (11)*

Forfatter og udgivelsesår	Land	Grupper sammenligning	Antal deltagere i studiet
Evans m. fl 1995 (12)	USA	Kognitiv terapi vs. ingen behandling Social støtte vs. ingen behandling	78
Nezu m. fl. 2003 (13)	USA	Problemløsnings terapi vs. venteliste kontrolgruppe	150
Savard m. fl. 2006 (14)	Canada	Kognitiv terapi vs. Venteliste kontrolgruppe	45
Goerling m. fl. 2011 (15)	Tyskland	Psyko-onkologisk support vs. observation	101
Hopko m. fl. 2011 (16)	USA	Adfærdsterapi vs. problemløsende terapi	80

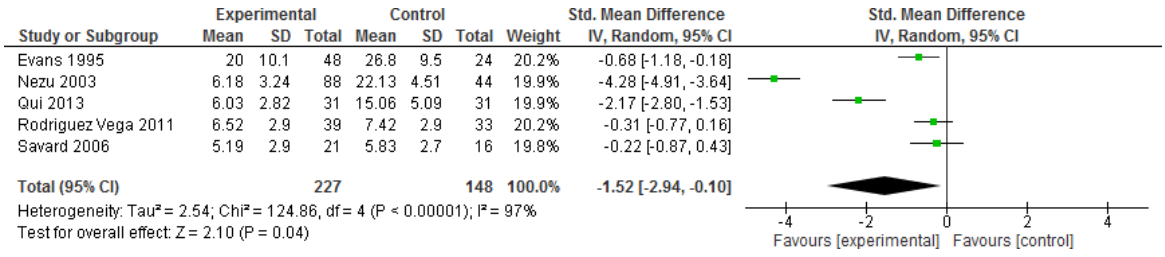
Rodriguez Vega m. fl. 2011 (17)	Spanien	Narrativ terapi og escitalopram vs. vanlig behandling og escitalopram	72
Kangas m. fl. 2013 (18)	Australien	Kortvarig, tidlig kognitiv terapi vs. uformel støttende rådgivning	35
Qiu m. fl. 2013 (19)	Kina	Kognitiv gruppeterapi vs. venteliste kontrolgruppe	62
Beutel m. fl. 2014 (20)	Tyskland	Kortvarig psykodynamisk psykoterapi vs. vanlig behandling	157

BDI-II = Beck Depression Inventory-II, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale depression subscale, HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression, SCID = Structured Clinical Interview for DSM Disorders.

Metaanalysen af korttidseffekten baseret på 6 studier viste en signifikant bedring af den kliniske depression ved behandling med psykologiske interventioner sammenlignet med standardbehandling/ingen behandling (std. Mean difference -1,40 [95% CI, -2,50 til - 0,29]). Metaanalysen af langtidseffekter, der inkluderede resultater fra fire studier, viste imidlertid ikke en signifikant effekt (-0,55 [95% CI, -1,14 til 0,04]).

I to af de ni studier inkluderet i CCO-retningslinjen er det ikke muligt at skelne mellem patienter med depression og andre psykiske symptomer, såsom angst (15) og PTSD (18). Studiet af Goerling et al, 2011 (15) er inkluderet i metaanalysen i CCO- retningslinjen, men som følge af usikkerheden om, hvorvidt patienterne har depression og/eller angst ekskluderes studiet i nedenstående metaanalyse udført af arbejdsgruppen.

Figur 1: *Effekt af psykologiske interventioner, gennemsnitlig forskel efter behandling, 2- 13 uger. Studie af Goerling et al., 2011 (15) er ekskluderet. Estimater fra øvrige studier som rapporteret i CCO-retningslinjen (11).*



Metaanalysen udført af arbejdsgruppen (se figur 1) viste ligeledes en signifikant reduktion i depressionsniveau hos cancerpatienter, der har modtaget en psykologisk intervention versus ingen intervention ved behandlingslængde på 2-13 uger (-1,52 95% CI: -2.94; -0,10). Der var dog en høj grad af heterogenitet (I^2=97%), men ved eksklusion af studier med høj heterogenitet, forblev estimatet signifikant (-0,42 95% CI: -0,73; -0,12).

Ved opfølgning efter 24 uger-12 mdr. (og ligeledes efter eksklusion af studiet af Goerling et al., 2013 (15)) blev der ikke fundet en signifikant effekt af psykologisk intervention på depression (-0,68 95% CI: -1,42; 0,04).

Vi har i arbejdsgruppen klassificeret studierne, der indgik i metaanalyserne, i forhold til opdeling af patienterne i palliative faser (7). Af de seks studier, der indgik i metaanalysen, var fire af studierne baseret på

cancerpatienter, der befandt sig i tidlig palliativ fase, et af studierne var baseret på cancerpatienter i sen palliativ fase, og et studie baseret på cancerpatienter fra både tidlig og sen palliativ fase (17-20,22,24).

Det konkluderes i CCO-retningslinjen (11), at evidensen understøtter en positiv effekt af psykologiske interventioner til behandling af en klinisk depression hos cancerpatienter på kort sigt (op til 13 uger), men ikke efter længere tids opfølgning (24 uger til 12 mdr.). Det er på baggrund af litteraturen på nuværende tidspunkt ikke muligt at sige, om der er nogen specifikke psykologiske interventionstyper, der er mere effektive end andre.

Dowlatabi et al. 2016 (21)
Dowlatabi et al. 2016 (21) har i et randomiseret klinisk forsøg undersøgt effekten af positiv psykoterapi blandt 42 iranske brystkræftpatienter med en diagnosticeret mild til moderat klinisk depression. Interventionsgruppen modtog på ugentlig basis i alt 10 sessioner med positiv psykoterapi, hvor hver session var af 1½ times varighed. Der var fem patienter, der udgik af undersøgelsen fra interventionsgruppen, mens fire patienter udgik fra kontrolgruppen. Det er ikke nærmere specificeret, hvilke årsager, der var til at disse patienter udgik.

Resultatet af undersøgelsen var, at det gennemsnitlige depressionsniveau målt ved Beck's depression inventory (BDI-II) blandt patienter i interventionsgruppen blev signifikant reduceret sammenlignet med kontrolgruppen, som ikke oplevede et fald i depressionsniveauet ($p<0,001$).

Svagheder ved dette studie er dels en lille studiepopulation dels en mangelfuld metodisk beskrivelse. Således er randomiseringsproceduren og årsager til dropout ikke beskrevet. Derudover fremgår det ikke, i hvilket omfang patienterne fik psykofarmaka ved siden af, hvilket i tilfælde af en skæv fordeling mellem interventions- og kontrolgruppe ville kunne give bias af resultaterne. Der er således tale om studie med høj risiko for bias i resultaterne (21).

Litteratur tilføjet ved opdateringen i 2022:

Der blev ved opdateringen i 2022 fundet yderligere fire RCT-studier til besvarelse af denne retningslinjes fokuserede spørgsmål omhandlende psykologiske interventioner.

I et studie af Blanco et al. fra 2019 (22) blev 134 kvinder over 18 år med en brystcancerdiagnose, på et hvilket som helst stadie, og Major Depressive Disorder (MDD) diagnosticeret på baggrund af et struktureret interview med udgangspunkt i DSM-IV, randomiseret i tre forskellige grupper; interpersonal psychotherapy (IPT), problem solving therapy (PST) og brief supportive psychotherapy (BSP).

Behandlingen bestod af 12 ugentlige sessioner med terapi. Det primære outcome var fald i depression målt med 17-Item Hamilton Depression Scale. Depression blev målt ved baseline, inden 4. og 8. session, samt efter 12 uger.

Alle 3 typer terapi resulterede i en markant forbedring af depression på Hamilton depression Scale målt efter 12 uger. Effektstørrelsen for Hamilton Depression Scale var for IPT d = 1,07, for PST d = 0,98 og for BSP d = 0,91.

Der fandtes ingen signifikant forskel på effekten grupperne imellem, hvorfor en intervention ikke kan fremhæves over de andre.

Der er i studiet nogle potentielt betydelige bias bl.a. er responsraten i de tre grupper kun mellem 31-50%, hvilket resulterede i et frafald på mellem 37-52 %. Det kan ligeledes diskuteres om populationen er repræsentativ i og med at 50 % er spansktalende, ligesom ca. 50 % populationen var arbejdsløse, handicappede eller modtog offentlig bistand.

Der bliver i studiet ikke rapporteret bivirkninger (1C*).

Der blev i studiet af Serfaty et al. 2020 (23) undersøgt effekten af cognitive behaviour therapy (CBT) sammenlignet med treatment as usual (TAU). Den endelige studiepopulation bestod af 185 personer med fremskreden cancer, og depression målt ved PHQ-2 og diagnosticeret ud fra DSM-IV.

Personerne randomiseret til CBT-gruppen modtog op til 12 sessioner CBT leveret ugentligt enten face-to-face eller telefonisk. Interventionen fandt sted indenfor 3 måneder.

Det primære outcome var depression målt ved BDI-II ved baseline, 6, 12, 18 og 24 måneder.

Den primære analyse af CBT (n=93) vs. TAU (n=92) viste ingen effekt over tid heller ikke justeret for terapeutgruppering, brug af antidepressiv medicin og uddannelsesniveau (-0,84, 95% CI -2,76-1,08).

En undersøgende analyse tyder på, at CBT kan have effekt for personer, der er enker, separerede eller skilte.

66% af populationen var kvinder, hvilket kan give problemer med generaliseringen til mænd. Yderligere kan effektmålet påvirkes af, at kun 64 % af personerne randomiseret til CBT modtag behandling, og det gennemsnitlige antal sessioner var kun 4,7 ud af 12 mulige (1C*).

Zheikhzadeh et al. undersøgte i 2021 (24) effekten af hhv. mindfullness based cognitive therapy (MBCT) og cognitive behavioral therapy (CBT) vs. wait list group (WLG) blandt 60 personer med cancer af min. 6 måneders varighed og moderat depression målt ved BDI.

Der fandtes en signifikant effekt af både CBT vs. WLG (p= 0,004) og MBCT vs. WLG (p=0,006). Der fandtes ingen signifikant effekt de to interventionsgrupper imellem (p= 0,84).

Der kan ud fra resultaterne ikke fremhæves en intervention fremfor en anden. Dog fandtes der en signifikant effekt af både MBCT og CBT.

Studiepopulationen var relativt lille, og studiet er fra Iran, hvorfor det må overvejes, om resultaterne kan overføres direkte til dansk kontekst. Der blev brugt selvrapporterede data til diagnosticering af depression, hvilket også kan påvirke resultaterne (1C*).

I et studie af Zahedian et al. (25) undersøgtes effekten af metakognitiv terapi blandt 24 iranske kvinder med brystkræft på udefineret stadie, mild til moderat depression målt ved BDI.

Kvinderne blev opdelt i en interventionsgruppe, der modtag 8 sessioner af metakognitiv terapi på ugentlig basis, samt en kontrolgruppe. Depression målt med BDI-21 selvrapporteringsskema blev målt ved baseline, lige efter interventionen og 1 måned efter intervention (follow-up).

På trods af en reduktion i depressionssymptomer fra baseline til follow-up i interventionsgruppen, fandtes der ingen signifikant forskel ift. kontrolgruppen (p=0,16).

Den meget lille studiepopulation på kun 24 personer gør studiet meget svært at generalisere, ligesom studiet er fra Iran, hvilket kam gøre det svært generaliserbart til vesten. Forfatterne nævner, at det tyder på, der var en effekt af MCT, men ud fra dette studie kan det ikke bekræftes (1C*).

Rationale

De fire inkluderede studier er alle RCT´er, hvorfor de som udgangspunkt skal evidensvurderes med et 1b ud fra Oxford (26). De betydende bias, der dog er i alle fire studier, som beskrevet under litteraturgennemgang, har dog medført, at alle studier er blevet nedjusteret til et 1c.
De fire studier, der blev inddraget ved opdateringen, gav ikke anledning til ændring af anbefalingen omhandlende psykologiske interventioner til behandling af depression.

Bemærkninger og overvejelser

Det er ikke for alle de inkluderede studier muligt at udtale sig om sværhedsgraden af depression hos de inddragede patienter.
Se oversigt over mulige psykologiske interventioner til kræftpatienter med depression (bilag 7).
Psykologisk intervention skal foretages af en psykolog med uddannelse i den psykoterapeutiske metode, der tilbydes patienten. Metoden skal være baseret på et velbeskrevet teoretisk fundament, og der skal være mulighed for supervision af psykologen.

Farmakologiske interventioner

2. Det bør overvejes at behandle cancerpatienter med en klinisk depression med antidepressiva (D).

Valg af specifikt præparat bør afhænge af bivirkninger, patientens symptomer og prognose samt interaktioner med øvrig medicin.

Litteratur og evidensgennemgang

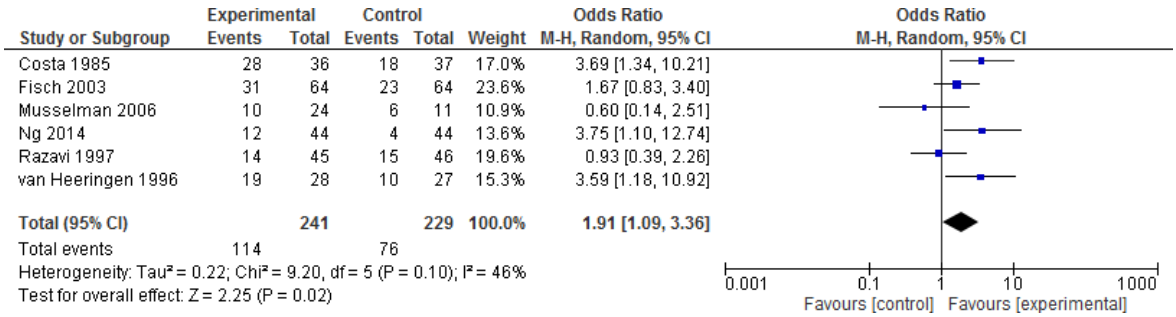
Cancer Care Ontario Guideline (11): Der er inkluderet 8 RCT-studier, der undersøger kort-tidseffekt (3-8 uger) af farmakologisk behandling af depression hos kræftpatienter i CCO-retningslinjen, herunder seks placebo-kontrollerede studier (se oversigt over studierne i tabel 2).

Tabel 2: *Oversigt over studier med farmakologiske interventioner inkluderet i Cancer Care Ontario Guidelinen (11).*

Reference	Sammenligningsgrupper	Populations-størrelse
Costa et al, 1985 (27)	Mianserin vs placebo	73
Razavi et al., 1996 (28)	Fluoxetine vs placebo	91
Van Heeringen et al., 1996 (29)	Mianserin vs placebo	55
Holland et al., 1998 (30)	Fluoxetine vs desipramine	38
Pezzella et al., 2001 (31)	Paroxetine vs amitriptyline	175
Fisch et al., 2003 (32)	Fluoxetine vs placebo	128
Musselman et al., 2006 (33)	Paroxetine vs desipramine vs placebo	35
Ng et al., 2014 (34)	Methylphenidate +mirtazapine vs placebo+mirtazepine	88

Metaanalyserne af de placebokontrollerede studier viste en signifikant lindrende effekt på depression ved farmakologisk behandling efter tre til otte uger [Odds Ratio 1,91 (95% CI: 1,09; 3,36)]. Som det fremgår af figur 2 ses der en selvstændig signifikant effekt på depression ved opfølgning efter tre til otte uger ved studierne af Costa et al, 1985 (27), Ng 2014 (33) samt van Heeringen 1996 (29). Dog var der et moderat niveau af heterogenitet (I^2=46%), som ikke blev reduceret ved sensitivitets-analyser, hvorfor der i CCO-retningslinjen rådes til at tolke resultaterne med forbehold.

Figur 2: *Effekt af farmakologiske interventioner, odds ratio for korttidseffekt over tre til otte uger. Estimater fra de enkelte studier som rapporteret i CCO-retningslinjen (11).*



Som det fremgår af tabel 2 er det undersøgte præparat anvendt i studierne af Costa et al., 1985 (27) og van Heeringen et al.,1996 (29) mianserin versus placebo. Mianserin anvendes i dag stort set ikke pga. udvikling af nyere stoffer med færre bivirkninger og færre interaktioner med bl.a. kemoterapi. Således frarådes det at anvende mianserin i kombination med al kemoterapi. Ved udeladelse af disse to studier fra den samlede metaanalyse, ses der ikke en signifikant effekt af antidepressiva (p=0,29) (OR 1.41 [0.74, 2.68]).

Det konkluderes i CCO-retningslinjen, at der er begrænset evidens for effekten af antidepressiva hos kræftpatienter, hvorfor anbefalinger vedrørende håndtering af depression hos patienter med kræft er blevet ekstrapoleret fra eksisterende guidelines om den generelle håndtering af depression hos psykiatriske og andre medicinske populationer.

Ostuzzi et al., 2015 (35)

Ostuzzi et al. har i et sytematisk Cochrane-review publiceret i 2015 undersøgt effekt og accept af antidepressiva til behandling af depression hos kræftpatienter (35).
Inklusionskriterier i reviewet var voksne med en primær kræftdiagnose (alle typer og stadier), samt en klinisk diagnose af depression (major depression) eller depressive symptomer målt ud fra standardiserede kriterier fra validerede skalaer, eksempelvis vha. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Den systematiske litteratursøgning blev afsluttet i april 2014. Der blev inkluderet ni RCT-studier med i alt 861 patienter, hvoraf de syv af studierne indgik i metaanalyserne. Der er overlap mellem de inkluderede studier i hhv. CCO-guidelinen og Cochrane-reviewet for syv af de inkluderede studier (26-32). I Cochrane-reviewet er yderligere inkluderet to studier: et upubliceret studie, der undersøger effekten af escitalopram versus placebo til behandling af depression hos kræftpatienter med hoved/hals-kræft samt et studie fra 2008, der undersøgte effekten af fluoxetine versus placebo hos kræftpatienter.
Metaanalyserne viste ingen statistisk signifikant effekt efter 6-12 uger med antidepressiva versus placebo (Std. Mean Difference -0,45 [-1,01; 0,11]), hvor seks af studierne var inkluderet. Ved opdeling på præparattype blev ligeledes fundet, at der ikke var statistisk signifikant forskel i samlet effekt efter 6-12 uger af såvel SSRI versus placebo (4 studier) som ved tricycliske antidepressiva (1 studie), mens ”andre antidepressiva” (1 studie) viste en signikant lindrende effekt af mianserin versus placebo. Blandt de studier, der undersøgte et antidepressivt middel versus et andet antidepressivt middel (3 studier), var der ingen af de enkelte studier, der fandt en statistisk signifikant effekt, og i den samlede analyse, blev der heller ikke fundet en statistisk signifikant forskel i effekt efter 6-12 ugers behandling med SSRI versus tricycliske antidepressiva (Std. Mean Difference -0,08 [-0,34; 0,18]) (3 studier). Der blev heller ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem antidepressiva og placebo ved effekt opgjort efter en til fire uger (fire studier). I forhold til accept af behandlingen (dropouts som følge af hhv. ineffektivitet, bivirkninger eller andre årsager) blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem grupperne i nogle af analyserne.

Det konkluderes i Cochrane-reviewet, at der var få studier på området, og kvaliteten af de inkluderede studier var lav. På basis af disse studier kan der ikke angives klare implikationer for klinisk praksis. Brugen af antidepressiva hos kræftpatienter bør overvejes på individuel basis, og valget af præparat kan baseres på data for antidepressive midlers effekt og bivirkninger i den generelle population af individer med klinisk depression (35).

Ostuzzi er endvidere førsteforfatter på et andet systematisk review (36) med et næsten identisk fokus som i Cochrane-reviewet af Ostuzzi et al, 2016 (35). I dette studie (36) findes der ved metaanalyse en signifikant lindrende effekt af depression ved behandling med antidepressiva hos kræftpatienter. Dette er i modsætning til resultatet af metaanalyserne præsenteret i Cochrane-reviewet af Ostuzzi et al. Forskellen i resultatet mellem de to reviews af Ostuzzi kan forklares af forskelle i følgende: 1) metode anvendt i metaanalyserne, 2) at resultaterne i det sidstnævnte studie af Ostuzzi et al. ikke er opdelt på opfølgningstidspunkt som gjort i Cochrane-reviewet, samt 3) at der er inkluderet et yderligere studie i metaanalysen i sidstnævnte review af Ostuzzi (36), som kun måler effekt af behandling efter 24 uger, og som har klinisk depression blandt studiedeltagerne som et eksklusionskriterie. Således er denne sidstnævnte artikel også ekskluderet fra indeværende retningslinje. Dette andet review af Ostuzzi et al., (36) er således ikke inkluderet i evidensgrundlaget for indeværende retningslinje, men er nævnt for fuldstændighedens skyld.

Sullivan et al., 2016 (37)

I et klinisk randomiseret, placebo-kontrolleret studie er effekten af methylphenidat til behandling af depression undersøgt blandt patienter med fremskreden cancer. Der blev inkluderet patienter med en klinisk diagnosticeret depression, og 32 patienter blev randomiseret til hhv. interventions- og placebogruppe. Interventionsgruppen fik methylphenidat kombineret med SSRI-behandling. Kontrolgruppen fik SSRI-behandling. Patienter, der forud for studiets start var i SSRI behandling fortsatte denne, og patienter, der ikke var i SSRI behandling ved studiets start fik citalopram. Der var 85% i interventionsgruppen og 60% af patienterne i placebogruppen, der oplevede 50% reduktion i Montgomery-Asberg Deression Rating Scale ved dag 18, som var det primære outcome mål. Denne forskel mellem grupperne var ikke statistisk signifikant.

En stor begrænsning ved dette studie er den lille studiepopulation, og der er således ikke tilstrækkelig statistisk styrke til et kunne påvise en statistisk signifikant forskel. Endvidere vanskeliggør brugen af SSRI'er i begge grupper muligheden for at finde en selvstændig effekt af methylphenidat (37).

Opsummering af evidensen
Der blev identificeret en retningslinje (11), et Cochrane-review (35) samt et RCT-studie (37) som evidensgrundlag for farmakologisk behandling af depression hos kræftpatienter. Studierne inkluderet i CCO-retningslinjen (11) er i høj grad de samme som er inkluderet i Cochrane-reviewet (16). Der ses en signifikant effekt af antidepressiva ved inklusion af alle identificerede placebo-kontrollerede studier i retningslinjen af CCO (11), hvor effekttidspunktet er efter 3-8 ugers behandling, mens der i Cochrane-reviewet (35) ikke findes en statistisk signifikant effekt for de inkluderede studier ved effekt opdelt efter 6-12 uger eller efter 1-4 uger. Den signifikante samlede effekt i metaanalysen i CCO- retningslinjen (11) skyldes primært to ældre studier, som har undersøgt effekten af mianserin. Dette præparat anvendes i dag stort set ikke pga. udvikling af nyere stoffer med færre bivirkninger og færre interaktioner med bl.a. kemoterapi. Således frarådes det at anvende mianserin i kombination med al kemoterapi. Ved udeladelse af disse to studier fra den samlede metaanalyse, ses der ikke en signifikant effekt af antidepressiva ved opfølgning efter 3-8 uger. Der er tale om studier baseret på små studiepopulationer og af lav kvalitet. Således er evidensgrundlaget for effekt af antidepressiva til behandling af depression hos cancerpatienter sparsomt. Anbefalingen for brug af antidepressiva til cancerpatienter i indeværende retningslinje er således baseret på Cancer Care Ontario Guidelinen (11), som har udformet en konsensusbaseret anbefaling. Denne anbefaling er i overensstemmelse med anbefalinger fra to guidelines, der er baseret på henholdsvis somatisk syge patienter og palliative patienter (ikke kun cancerpatienter) (11).

Litteratur tilføjet ved opdateringen i 2022:
Ved opdateringen blev der fundet et opdateret systematisk Cochrane-review af Ostuzzi et al. (38). Dette review fandt ingen yderligere artikler end dem inddraget ved reviewet fra 2016 (35), der er inddraget i den originale retningslinje. På denne baggrund er det valgt ikke at inddrage dette review, men det nævnes blot her at det findes.
Der blev ligeledes ved opdateringen fundet et studie af Sullivan et al., 2017 (37). Dette viste sig blot at være en final edited udgave af Sullivan et al., 2016 (37), der også er inddraget i den originale retningslinje. Studiet nævnes også udelukkende her for helhedens skyld.

Rationale

Der blev ved opdateringen i 2022 ikke fundet yderligere ny litteratur til tilføjelse til besvarelse af spørgsmålet omhandlende farmakologisk behandling af depression, hvorfor der ingen ændringer er lavet i anbefalingerne herom.

Bemærkninger og overvejelser

Med udgangspunkt i CCO-retningslinjen har arbejdsgruppen udarbejdet en oversigt over klasser af antidepressiva til kræftpatienter med depression (se bilag 2), samt en oversigt over interaktioner mellem antidepressiva og onkologiske lægemidler (se bilag 8).
Derudover er der udarbejdet en oversigt med praktiske værktøjer til ordination af antidepressiva (se bilag 9) samt et flowchart til behandlingsforslag af depression (se bilag 11).

Se endvidere arbejdsgruppens sammenfatning af Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler hos patienter med unipolar depression (bilag 10).

Collaborative care interventioner

3. Der bør med fordel tilbydes collaborative care behandling til kræftpatienter med klinisk depression. Dette gælder for alle stadier af kræftsygdom (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Definition af collaborative care
Collaborative care i forbindelse med behandling af depression er en teambaseret tilgang, hvor en sundhedsfaglig person (care manager) samarbejder med patientens primære behandlende læge (praktiserende læge eller onkolog) om at optimere udfaldet af depressionsbehandlingen vha. undervisning af patienterne, evt. psykoterapi, monitorering af compliance og behandlingsrespons samt evt. justering af behandling. Care manageren kan være en specielt uddannet sygeplejerske/socialrådgiver eller en klinisk psykolog.
Care manageren bliver superviseret af en psykiater (11).

Cancer Care Ontario Guideline (11)
Der er i CCO-retningslinjen identificeret otte RCT-studier, der undersøger effekten af en collaborative care intervention versus standard behandling til behandling af klinisk depression hos cancerpatienter. Indholdet af de enkelte collaborative care interventioner samt involverede aktører er kort beskrevet i bilag 6. Studiepopulationernes størrelse varierede fra 200 til 500 patienter. Fire af studierne anvendte et struktureret diagnostisk interview til diagnosticering af depression, mens de øvrige fire studier anvendte et screeningsinstrument til at identificere klinisk depression, som var et kriterie for at deltage i studierne. Opfølgningstiden varierede fra 3-12 måneder. De fleste af studierne ekskluderede patienter i palliativ indsats

eller patienter med en forventet restlevetid på mindre end 6-12 måneder. Et enkelt studie inkluderede patienter med en dårlig cancerprognose (lungekræft) med en forventet restlevetid på mindst 3 måneder (11, 39).

Metaanalyser af effekt af interventionen versus standardbehandling inkluderede hhv. tre studier med tre mdr.'s opfølgning, fem studier med seks mdr.'s opfølgning og fem studier med 12 mdr.'s opfølgning. Resultaterne af metaanalyserne viser en signifikant forbedret effekt hos interventionsgruppen ved både 3, 6 og 12 måneders opfølgning:

Tabel 3: *Resultat af metaanalyser af collaborative care interventioner i CCO- retningslinjen (11).*

Opfølgningstidspunkt	Standard mean difference (SMD)	95% CI	p-værdi	Heterogenitet, ¡2
3 måneder:,	-0.58,	-0.91 to -0.25	0.00007	82%
6 måneder	-0.53	-0.85 to -0.20	0.001	90%;
12 måneder	-0.49	-0.81 to -0.16	0.003	89%

Der var en betydelig heterogenitet (I^2 på 82%-90%), hvilket primært skyldes resultater præsenteret i et enkelt studie (af Sharpe et al, 2014). Imidlertid viste metaanalyser med eksklusion af dette studie en reduktion af I^2 på hhv. 0%, 47% og 0% ved tre, seks og 12 måneders opfølgning, mens der stadig sås signifikant forbedret effekt ved alle tre opfølgningstidspunkter ($p<0,05$) (11,12).
Endvidere viste metaanalyser baseret på 2-4 studier en signifikant større sandsynlighed for at opleve en 50 % reduktion i depressionsscore hos collaborative care interventionsgruppen ved 3 mdr., 6 mdr., 12 mdr., og 24 mdr.'s opfølgning, men ikke ved 18 mdr.
Sandsynligheden for remission af depression var ligeledes signifikant større hos collaborative care interventionsgruppen versus kontrolgruppen ved 3 mdr., og 18 mdr.'s opfølgning, men ikke ved 6, 12 eller 24 mdr. baseret på metaanalyser, der inkluderede 2- 3 studier (11, 39).

Sammenfatning

Der er evidens af høj kvalitet for, at collaborative care sammenlignet med standardbehandling har en gavnlig effekt på depression hos patienter i forskellige faser af cancersygdom i op til 12 måneder efter behandlingsstart (11, 39).

Litteratur tilføjet ved opdateringen i 2022:

Der blev ved opdateringen ikke tilføjet yderligere litteratur. Der blev fundet hhv. et systematisk review og metaanalyse, samt en opdateret guideline af samme forfattere, som har lavet CCO-retningslinjen (39, 40).

Begge er samme undersøgelse og resultater som CCO-retningslinjen blot publiceret andetsteds, hvorfor de ikke e relevante at inddrage.

Rationale

Da ingen ny litteratur blev tilføjet, er både litteratur og anbefaling omhandlende collaborative care som i den originale retningslinje.

Bemærkninger og overvejelser

Collaborative care involverer et aktivt samarbejde mellem onkolog eller praktiserende læge og en ”patient care manager” (sygeplejerske, socialrådgiver eller klinisk psykolog).

4. Referencer

1. Rodin G, Zimmermann C, Rydall A, Jones J, Shepherd FA, Moore M, et al. The desire for hastened death in patients with metastatic cancer. J Pain Symptom Manage. 2007;33(6):661-75.
2. WHO. World Health Organization. ICD-10. København; 2000.
3. Schneider S, Moyer A. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. Cancer. 2010;116(13):3304; author reply -5.
4. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler 2014 [Available from: https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9899.
5. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Ramessur R, Murray G, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. Lancet Psychiatry. 2014;1(5):343-50.
6. Videbech P KM, Sørensen T, Vestergaard P. Psykiatri. En lærebog om voksnes psykiske sygdomme. Købenahvn: FADL´s Forlag,; 2014.
7. Dalgaard KM, Thorsell G, Delmar C. Identifying transitions in terminal illness trajectories: a critical factor in hospital-based palliative care. Int J Palliat Nurs. 2010;16(2):87-92.
8. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats. 2011.
9. Piet J, Wurtzen H, Zachariae R. The effect of mindfulness-based therapy on symptoms of anxiety and depression in adult cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. J Consult Clin Psychol. 2012;80(6):1007-20.
10. Block SD. Diagnosis and treatment of depression in patients with advanced illness. Epidemiol Psichiatr Soc. 2010;19(2):103-9.
11. Cancer Care Ontario (CCO). Li M KE, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, . Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Cancer Care Ontario. 2015.
12. Evans RL, Connis RT. Comparison of brief group therapies for depressed cancer patients receiving radiation treatment. Public Health Rep. 1995;110(3):306-11.
13. Nezu AM, Nezu CM, Felgoise SH, McClure KS, Houts PS. Project Genesis: assessing the efficacy of problem-solving therapy for distressed adult cancer patients. J Consult Clin Psychol. 2003;71(6):1036-48.
14. Savard J, Simard S, Giguere I, Ivers H, Morin CM, Maunsell E, et al. Randomized clinical trial on cognitive therapy for depression in women with metastatic breast cancer: psychological and immunological effects. Palliat Support Care. 2006;4(3):219-37.
15. Goerling U, Foerg A, Sander S, Schramm N, Schlag PM. The impact of short-term psycho-oncological interventions on the psychological outcome of cancer patients of a surgical-oncology department - a randomised controlled study. Eur J Cancer. 2011;47(13):2009-14.
16. Hopko DR, Armento ME, Robertson SM, Ryba MM, Carvalho JP, Colman LK, et al. Brief behavioral activation and problem-solving therapy for depressed breast cancer patients: randomized trial. J Consult Clin Psychol. 2011;79(6):834-49.
17. Rodriguez Vega B, Palao A, Torres G, Hospital A, Benito G, Perez E, et al. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial. Psychooncology. 2011;20(9):943-52.
18. Kangas M, Milross C, Taylor A, Bryant RA. A pilot randomized controlled trial of a brief early intervention for reducing posttraumatic stress disorder, anxiety and depressive symptoms in newly diagnosed head and neck cancer patients. Psychooncology. 2013;22(7):1665-73.

19. Qiu J, Chen W, Gao X, Xu Y, Tong H, Yang M, et al. A randomized controlled trial of group cognitive behavioral therapy for Chinese breast cancer patients with major depression. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2013;34(2):60-7.
20. Beutel ME, Weissflog G, Leuteritz K, Wiltink J, Haselbacher A, Ruckes C, et al. Efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) with depressed breast cancer patients: results of a randomized controlled multicenter trial. Ann Oncol. 2014;25(2):378-84.
21. Dowlatabadi MM, Ahmadi SM, Sorbi MH, Beiki O, Razavi TK, Bidaki R. The effectiveness of group positive psychotherapy on depression and happiness in breast cancer patients: A randomized controlled trial. Electron Physician. 2016;8(3):2175-80.
22. Blanco C, Markowitz JC, Hellerstein DJ, Nezu AM, Wall M, Olfson M, et al. A randomized trial of interpersonal psychotherapy, problem solving therapy, and supportive therapy for major depressive disorder in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(2):353-64.
23. Serfaty M, King M, Nazareth I, Moorey S, Aspden T, Mannix K, et al. Effectiveness of cognitive-behavioural therapy for depression in advanced cancer: CanTalk randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2020;216(4):213-21.
24. Sheikhzadeh M, Zanjani Z, Baari A. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety, Depression, and Fatigue in Cancer Patients: A Randomized Clinical Trial. Iran J Psychiatry. 2021;16(3):271-80.
25. Zahedian E, Bahreini M, Ghasemi N, Mirzaei K. Group meta-cognitive therapy and depression in women with breast cancer: a randomized controlled trial. BMC Womens Health. 2021;21(1):111.
26. Oxford. Evidensniveauer og styrkegradering af anbefalinger. Retningslinjesekretariatets oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence". . 2018.
27. Costa D, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1985;320:85-92.
28. Razavi D, Allilaire JF, Smith M, Salimpour A, Verra M, Desclaux B, et al. The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. Acta Psychiatr Scand. 1996;94(3):205-10.
29. van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. Br J Psychiatry. 1996;169(4):440-3.
30. Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, Tepner RG, Wilson MG. A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. Psychooncology. 1998;7(4):291-300.
31. Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. Breast Cancer Res Treat. 2001;70(1):1-10.
32. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. J Clin Oncol. 2003;21(10):1937-43.
33. Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, Manatunga AK, Porter M, Penna S, et al. A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or placebo in breast cancer patients (stages I, II, III, and IV) with major depression. J Clin Psychiatry. 2006;67(2):288-96.
34. Ng CG, Boks MP, Roes KC, Zainal NZ, Sulaiman AH, Tan SB, et al. Rapid response to methylphenidate as an add-on therapy to mirtazapine in the treatment of major depressive disorder in terminally ill cancer patients: a four-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(4):491-8.
35. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015(6):CD011006.
36. Ostuzzi G, Benda L, Costa E, Barbui C. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2015;41(8):714-24.

37. Sullivan DR, Mongoue-Tchokote S, Mori M, Goy E, Ganzini L. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of methylphenidate for the treatment of depression in SSRI-treated cancer patients receiving palliative care. Psychooncology. 2017;26(11):1763-9.
38. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4(4):CD011006.
39. Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Katz MR, Keshavarz H, et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. Psychooncology. 2017;26(5):573-87.
40. Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Katz MR, Keshavarz H, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. J Oncol Pract. 2016;12(8):747-56.
41. Duarte A, Walker J, Walker S, Richardson G, Holm Hansen C, Martin P, et al. Cost-effectiveness of integrated collaborative care for comorbid major depression in patients with cancer. J Psychosom Res. 2015;79(6):465-70.

5. Metode

I denne version af retningslinjen er der foretaget en ny litteratursøgning. Litteratursøgning er tilsvarende den originale, og søgningerne er foretaget i sep. – nov. 2022. Der er i denne forbindelse ændret i Grundlag, Metode og Bilag. Den nye inddragede litteratur har ikke ført til ændring af anbefalingerne, dog er ordlyden i to af anbefalingerne ændret en smule.

Fokuserede spørgsmål

Psykologiske interventioner

1. Hvilken evidens er der for, at en psykologisk intervention lindrer depression hos kræftpatienter ≥18 år i forhold til konventionel behandling/ingen behandling.
2. Hvilken evidens er der for, at en bestemt psykologisk intervention lindrer depression hos kræftpatienter ≥18 år i forhold til anden psykologisk intervention.

Farmakologiske interventioner

3. Hvilken evidens er der for, at farmakologisk behandling (se bilag 2 for klasser af antidepressiva anvendt til kræftpatienter) lindrer klinisk depression hos kræftpatienter ≥18 år i forhold til placebo.
4. Hvilken evidens er der for, at en bestemt farmakologisk behandling i højere grad lindrer klinisk depression hos kræftpatienter ≥18 år i forhold til anden farmakologisk behandling.

Collaborative Care interventioner

5. Hvilken evidens er der for, at en Collaborative Care* intervention lindrer depression hos kræftpatienter ≥18 år i forhold til konventionel behandling/ingen behandling.

*Collaborative care defineres i forbindelse med behandling af depression som en teambaseret tilgang, hvor en sundhedsfaglig person (care manager) samarbejder med patientens primære behandlende læge (praktiserende læge eller onkolog) om at optimere udfaldet af depressionsbehandlingen vha. undervisning af patienterne, evt. psykoterapi, monitorering af compliance og behandlingsrespons samt evt. justering af behandling.
Care manageren kan være en specielt uddannet sygeplejerske/socialrådgiver eller en klinisk psykolog. Care manageren bliver superviseret af en psykiater (11).

Litteratursøgning

Søgedatabaser

Der er søgt i følgende databaser:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE

- CINAHL
- PsycInfo

Der er så vidt muligt anvendt MeSH termer, Thesaurus termer og CINAHL headings. Hvor disse ikke fandtes, blev der anvendt fritekst søgeord. (se bilag 3 for detaljeret søgestrategi).

Desuden er der, både i den originale retningslinje, samt ved opdateringen i 2022, søgt efter eksisterende internationale guidelines i følgende databaser:

- www. tripdatabase.com (Turning Research Into Practice) www.nice.org.uk (NICE UK)
- www.guideline.gov (National Guideline Clearinghouse) www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)) www.sbu.se/sv/ (SBU, Sverige)
- www.socialstyrelsen.se (Socialstyrelsen, Sverige) www.kunnskapssenteret.no (Kunnskapscenteret, Norge)
- www.helsedirektoratet.no (Helsedirektoratet, Norge)
- http://www.eapcnet.eu/ (European Association for Palliative Care)
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (National Comprehensive Cancer Network)

Afgrænsninger (limits)

Søgningerne blev afgrænset til litteratur publiceret efter 01.01.2015, som er tidspunktet for afslutningen på den systematiske litteratursøgning i en canadisk retningslinje publiceret i 2015 udarbejdet af Cancer Care Ontario (CCO) (11), som denne retningslinje tager udgangspunkt i (se beskrivelse af CCO-retningslinjen under punktet 'Udvælgelse og vurdering af litteratur').

Tidspunkt for litteratursøgning

Den systematiske litteratursøgning for den del af retningslinjen, der omhandler effekt af antidepressiva blev foretaget januar 2016, og senest opdateret januar/februar 2017.
Litteratursøgninger vedrørende psykostimulantia blev udført august 2016, mens litteratursøgninger vedrørende psykologiske interventioner blev udført april 2016. Litteratursøgninger vedrørende collaborative care interventioner blev udført september- december 2016.

Ved opdateringen er litteratursøgningen foretaget mellem september og november 2022.

Se bilag 3 for detaljeret søgestreng på Pubmed, CINAHL, Psychinfo, Cochrane Library og Embase.

Udvælgelse af litteratur
Inklusionskriterier
Patientpopulation:
Patienter på 18 år eller derover med en kræftsygdom, som har en klinisk depression
vurderet på baggrund af et diagnostisk interview eller som har en mistænkt depression vurderet ud fra, at patienten overskrider grænseværdien på en valideret depressionsskala.

Litteraturtyper:
I søgestrategien er der søgt litteratur med den højeste grad af videnskabelig evidens, og der er således inkluderet randomiserede kontrollerede studier (RCT-studier), systematiske reviews og metaanalyser.

Sprog:

Studier på engelsk, dansk, svensk og norsk.

Interventionstyper:
- Registrerede antidepressiva samt psykostimulantia, da disse p.t. trods sparsomt evidensgrundlag anvendes i palliation.
- Psykologiske interventioner
- Collaborative care interventioner (defineres nedenfor)

Eksklusionskriterier
- Andre farmakologiske præparater, der er blevet undersøgt som middel til behandling af depression (udenfor deres indikationsområde), eksempelvis NSAIDer og ketamin.
- Andre non-farmakologiske interventioner end psykologiske interventioner eksempelvis, akupunktur, fysisk aktivitet, kunstterapi, musikterapi, og elektrochok.
- Studier med farmakologiske præparater, der ikke har resultater på opfølgning indenfor 1-12 uger efter baseline.

Ved opdateringen i 2022 er der yderligere truffet et valg om at ekskludere alle studier under psykologisk intervention, der omhandler mindfullness interventioner, samt internetbaseret selfhelp da disse to interventioner ikke vurderes at være relevant psykologisk intervention.

Udvælgelse og vurdering af litteratur

Litteratursøgningen i databaserne foretaget i 2016 gav 3935 hits (inklusiv gengangere). Søgelister fra databaserne blev gennemgået, og der blev udvalgt 80 relevante titler og/eller abstracts, og heraf blev 23 artikler hentet i fuldtekst (eksklusiv gengangere).
Seneste opdatering af søgning på farmakologiske interventioner foretaget januar 2017 resulterede ikke yderligere relevante hits. I alt er der i indeværende retningslinje inkluderet en retningslinje samt tre studier (se flowchart, bilag 4). Udvælgelsen af studier blev foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål samt in- og eksklusionskriterier. Den udvalgte litteratur er vurderet ved hjælp af Sekretariatet for Referenceprogrammers (SfR) checklister, og den internationale retningslinje er vurderet via AGREE II instrumentet. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med forskningsmæssig kompetence. Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Formulering af anbefalinger er sket ved konsensus blandt arbejdsgruppens medlemmer.

Der blev identificeret en canadisk retningslinje publiceret i 2015 udarbejdet af Cancer Care Ontario (CCO) (11). CCO-retningslinjen omhandler håndtering af depression hos kræftpatienter og er baseret på en systematisk litteratursøgning med litteratur publiceret frem til januar 2015. Der er i CCO-retningslinjen udarbejdet metaanalyser indenfor farmakologiske, psykologiske og collaborative care interventioners effekt på depression. Det var et inklusionskriterie for at indgå i CCO-retningslinjen, at patientpopulationen havde en klinisk diagnosticeret depression eller havde en mistænkt depression vurderet ud fra en valideret skala til vurdering af depression. Endvidere inkluderede CCO- retningslinjen kun randomiserede kliniske studier. CCO-retningslinjen blev reviewet og kvalitetsvurderet af en ekspertgruppe med ekspertise indenfor emnet.

Da CCO-retningslinjen er udarbejdet metodisk stringent baseret på en systematisk og forholdsvis ny litteratursøgning, har vi i indeværende retningslinje taget udgangspunkt i CCO-retningslinjen. Arbejdsgruppen har gennemgået al litteratur indeholdt i CCO- retningslinjen indenfor emnerne: psykologiske og farmakologiske interventioner samt collaborative care interventioner. Der er foretaget en AGREE II vurdering af kvaliteten af CCO-retningslinjen.
Ved opdateringen i 2022 er CCO-retningslinjen arkiveret. Resultaterne er dog, som nævnt under Grundlag, publiceret i andre studier også.

Forfattergruppen bag CCO-retningslinjen har publiceret resultaterne præsenteret i CCO-retningslinjen i peer-reviewede artikler fra 2016 (39, 40).

Foruden CCO-retningslinjen er der i indeværende retningslinje inkluderet litteratur publiceret efter januar 2015, hvor litteratursøgningen i den canadiske guideline blev afsluttet. Dette drejer sig om 2 RCT-studier (21, 37) samt et Cochrane-review (37), som omhandler farmakologisk behandling af depression hos cancerpatienter.

AGREE II vurdering af CCO-retningslinjen
Den overordnede kvalitet af CCO-retningslinjen (11) blev ud fra AGREE II instrumentet vurderet til karakteren 6, hvor 7 er den højeste karakter. Arbejdsgruppen vurderede, at CCO-retningslinjen kunne anbefales til brug, dog med modifikationer. Således kræves der en tilpasning af CCO-retningslinjens anbefalinger til danske forhold (se detaljeret AGREE II vurdering i bilag 5). Et yderligere forbehold ved CCO-retningslinjen er, at der som følge af mangel på evidens blandt kræftpatienter er lavet en konsensusbaseret anbefaling vedrørende farmakologisk behandling af depression. Retningslinjer fra andre patientgrupper anvendes til at understøtte den konsensusbaserede anbefaling.

Ved opdateringen i 2022 blev der for søgningen omhandlende psykologiske interventioner fundet 2800 hits. Alle artikler blev screenet på titler, og ved behov på abstracts. Herefter blev 15 artikler gennemgået i fuldtekst, og fire studier blev inddraget i retningslinjen. Søgningen i PsycINFO blev foretaget og alle hits gennemgået uden palliativ afgrænsning, da denne afgrænsning gav alt for få hits.
Ved finsorteringen blev de fleste af artiklerne ekskluderet på metode. Herunder bl.a. litteratursøgning foretaget flere år tidligere, for lille population, uafgrænset fokus, samt manglende depressionsdiagnosticering.
Søgningerne omhandlende farmakologisk behandling fandt 2385 artikler i alt. 23 af dem blev gennemgået i fuldtekst. I sidste ende blev ingen studier udvalgt, i og med ingen af studierne levede op til de metodiske krav samt in- og eksklusionskriterier.

For CC søgningerne blev der fundet 664 hits. Alle hits blev screenet på titel og ved behov abstract. Der blev udvalgt 6 artikler til gennemlæsning. Ingen studer blev endeligt inddraget i retningslinjen.
Der er for alle de inkluderede studier søgt efter krydsreferencer i gældende litteraturlister.
Den inddragede litteratur er metodisk vurderet ved grundig brug af evidenstabel, og der gøres i retningslinjen opmærksom på potentielle bias. Alt litteratur inddraget ved opdateringen er evidensvurderet og graderet ved brug af Oxford (26).
Der er ved opdateringen ikke blevet ændret på indholdet af anbefalingerne. Der er ændret en smule i ordlyden i to af anbefalingerne.

Implementering af anbefalinger

Implementering af collaborative care modeller kan kræve en betydelig omorganisering af den måde, depressionsbehandling varetages på hos kræftpatienter i Danmark. Det ligger uden for denne retningslinjens fokus at gå i detaljer med implementering af en collaborative care model. Mere information om collaborative kan findes på http://aims.uw.edu/teamcare.

Et britisk studie har undersøgt omkostning/effektivitet ved en collaborative care (CC) intervention. I dette studie fandt de, at CC interventionen i sig selv var dyrere end standardbehandling, men som følge af forbedring i livskvalitet målt ved Quality Adjusted Life Years (QALY), opnås en højere grad af effektivitet i forhold til omkostning sammenlignet med standardbehandling (41).

Interessentinvolvering

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidragydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

Høring og godkendelse

Ved opdateringen i 2022 er retningslinjen i den nye udgave sendt til den originale arbejdsgruppe, der alle har haft mulighed for at godkende retningslinjen fagligt, samt godkende at de stadig vil have deres navn på retningslinjen. Det var desværre udelukkende muligt at skabe kontakt til psykolog Ditte Tang Johansen, der godkendte at have sit navn på.
DMCG-PALs bestyrelse er informeret om, at denne retningslinje er blevet opdateret.
Endeligt er retningslinjen administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke, at anbefalingerne i denne retningslinje udløser en betydelig merudgift, dog henledes opmærksomheden til kommentarerne omkring collaborative care interventioner ovenfor under Implementering af anbefalinger.

Forfattere og habilitet

- Ditte Tang Johansen, psykolog, specialist i psykoterapi og supervison, palliativt afsnit, onkologisk klinik i Finsencenteret, Rigshospitalet.

- Tina Harmer Lassen, cand.scient.san.publ., ph.d., akademisk medarbejder og metodekonsulent i DMCG-PAL.
- Gertrud Lampe Dohn, cand.scient.san.publ., metodekonsulent i DMCG-PAL.

Kontaktperson

- Anna Jedzini Ogstrup, Akademisk medarbejder, DMCG-PAL, anna.jedzini.ogstrup@regionh.dk

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Procesmåling

80 % af voksne kræftpatienter med klinisk depression er blevet tilbudt psykologisk og/eller farmakologisk intervention (hos patienter, hvor farmakologisk intervention er vurderet til at være indiceret.)

Effektmåling

Andelen af voksne kræftpatienter med klinisk depression, som er blevet tilbudt psykologisk og/eller farmakologisk intervention.

Måling

Journalaudit.

7. Bilag

Bilag 1 – ICD-10 Kriterier for depressiv enkeltepisode

A: Varighed mindst 2 uger

B: Mindst to af følgende depressive kernesymptomer:

1. Nedtrykthed
2. Nedsat lyst eller interesse
3. Nedsat energi eller øget træthed

C: Mindst to af følgende ledsagesymptomer:

1. Nedsat selvtillid/selvfølelse
2. Selvbebrejdelser/skyldfølelse
3. Tanker om død/selvmord
4. Tænke-/koncentrationsbesvær
5. Agitation/hæmning
6. Søvnforstyrrelser
7. Appetit/vægtændring

Depression af lettere grad: A + 2 i B + 2 i C
Depression af moderat grad: A + 2 i B + 4 i C
Depression af svær grad: A + alle B + 5 i C

BEMÆRK: Symptomerne 3), 7), 9) og 10) vil meget ofte være en del af selve kræftsygdommens symptomatologi, specielt ved fremskreden sygdom.

Referencer

1. L Pedersen & M Birket-Smith. Depression hos kræftpatienter – med fokus på kræftpatienter i den palliative fase. Ugeskr Læger 2007;169:3765-3768
2. WHO ICD-10. Munksgaard, København. 2000.

Bilag 2 - Klasser af antidepressiva anvendt til kræftpatienter

Klassifikationen er udarbejdet med udgangspunkt i CCO-retningslinjen (1) tilpasset til danske forhold (http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315574) (2).

Præparater	Hyppige bivirkninger	Advarsel / Forsigtighed
Selektiv Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIer)		
Citalopram Escitalopram Fluoxetin Sertralin Paroxetin Fluvoxamin	- GI symptomer, hovedpine, svimmelhed, angst v. opstart - svedetur, sexuel dysfunktion, tremor, bruxisme	- citalopram/escitalopram kan give forlænget QTc interval på høje doser -paroxetin / fluvoxamin / fluoxetin interaktioner med andre lægemidler - paroxetin seponeringssyndrom - risiko for GI blødning, hyponatræmia
Dual-Action Reuptake Inhibitors – Serotonin (S), noradrenalin (N), Dopamin (D)		
Venlafaxin Duloxetin (SNRI)	- GI symptomer, hovedpine, svimmelhed, angst v. opstart - svedetur, sexuel dysfunktion, obstipation	- venlafaxin giver seponeringssyndrom og risiko for hypertension - duloxetin dosis-afhængig levertoxicitet
Bupropion (NDRI)	- agitation / uro	- kramperisiko v. høje doser
Reboxetin (NRI)	- Søvnløshed, sved, svimmelhed, tachykardi	- forsigtighed ifm hjertesygdom
Atypiske antidepressiva		
Mirtazapin (NaSSA)	- sedering, vægtøgning, mundtørhed, obstipation	- reversible neutropeni (sjældent)
Agomelatin	- Kvalme, svimmelhed, hovedpine, døsighed	- kontraindikeret v. nedsat nyre- eller leverfunktion
Tricykliske Antidepressivae (TCAer)		

Præparater	Hyppige bivirkninger	Advarsel / Forsigtighed
Tertiære aminer - amitriptylin imipramin Sekundære aminer - nortriptylin desipramin	- sedering, obstipation, anticholinergisk, ortostatisk hypotension, tachykardi	- høj toxicitet v. overdosis - tåles dårligt, især tertiære aminer - risiko for forlænget QTc
Psykostimulantia		
Methylphenidat Dexamphetamin Modafinil	- søvnløshed, agitation, tremor, angst, hypertension, tachykardi, arrytmi	- kontraindikeret v. signifikant hjertesygdom - afhængighedsrisiko
Atypiske antipsykotiske (som adjuverende behandling)		
Quetiapin Olanzapin Risperidon Aripiprazol Lurasidon Asenapin	- sedering, vægtøgning, metabolisk syndrom - olanzapin og quetiapin kan være hjælpsom imod søvnløshed, anorexi og kvalme - Aripiprazol er muligvis mindre sederende	- risiko for forlænget Qtc - forsigtighed med risperidon, lurasidon og olanzapin v. brystkræft pga risiko for øget prolactin niveauer. Asenapin og aripiprazol fortrækkes grundet en minimal effekt på prolactin niveauer - anticholinergiske og sexuelle bivirkninger

Referencer:

1. Cancer Care Ontario (CCO). Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, and the Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Report Date: May 11, 2015 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340750
2. (http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315574).

Bilag 3 - Detaljeret litteratursøgningsstrategi

Søgestrategi fra opdateringen I 2022

Psykologiske interventioner

Dato	Database	Søgetermer	Limits	Antal hits
September 2022	PubMed	((((((((((((((("Mood Disorders"[Mesh] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh])) OR affective disorder*) OR "Adjustment Disorders"[Mesh]) OR adjustment disorder*) OR mood disorder*) OR dysthymi*) OR dysthymic disorder) OR "Dysthymic Disorder"[Mesh]) OR dysthymia) OR ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])) OR depressive disorder*) OR depress*) OR affective symptoms))) AND ((((((((((((((((("Massage"[Mesh]) OR "Art Therapy"[Mesh]) OR "Music Therapy"[Mesh]) OR "Narrative Therapy"[Mesh]) OR ("Psychotherapy"[Mesh] OR "Psychotherapy, Group"[Mesh])) OR group therapy) OR "Couples Therapy"[Mesh]) OR ("Behavior Therapy"[Mesh] OR "Cognitive Therapy"[Mesh])) OR cognitive behavior therapy) OR problem- solving therapy) OR interpersonal therapy) OR existential therapy) OR dignity therapy) OR mindfulness-based therapy) OR "Mindfulness"[Mesh]) OR creative therapies) OR behavioral activation treatment)))) AND ((((((((("Palliative Care"[Mesh]) OR "Terminally Ill"[Mesh]) OR "Neoplasms"[Mesh]) OR advanced cancer) OR cancer) OR neoplas*) OR tumor*) OR tumour*) OR palliati*))) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2016/4/29:2022/9/6[pdat]))	Publiceret fra 29.4.2016-søgedato.	120

September 2022	Cochrane	Se indsatte billeder*	Publiceret fra April 2016-september 2022.	1282
Oktober 2022	Embase	palliative therapy/ OR terminally ill patient/ OR terminal care/ OR Neoplasm/ OR advanced cancer OR cancer/ OR neoplas* OR cancer or tumor* or tumour OR palliati* AND massage/ OR art therapy/ OR music therapy/ OR narrative therapy/ OR psychotherapy/ OR group therapy/ OR couples therapy/ OR marital therapy OR behavior Therapy/ OR cognitive Therapy/ OR problem-solving therapy OR interpersonal therapy OR existential therapy OR dignity therapy OR mindfulness-based therapy OR creative therapies OR cognitive behavioral therapy OR behavioral activation treatment AND affective symptoms OR affective disorder* OR adjustment disorder* OR mood disorder* OR dysthymi* OR depress* OR depression/ OR depressive disorder* OR adjustment disorder/ OR major depression/ OR affective psychosis/ OR mood disorder/ OR dysthymic disorder OR dysthymia/	Publiceret fra April 2016 – oktober 2022.	327
OKtober 2022	Psycinfo	exp MASSAGE/ or exp Art Therapy/ or exp Music Therapy/ or exp Psychotherapy/ or exp Narrative Therapy/ or exp Group Psychotherapy/ or group therapy.mp. or exp Couples Therapy/ or exp Behavior Therapy/ or exp Cognitive Behavior Therapy/ or exp Cognitive Therapy/ or problem- solving therapy.mp. or interpersonal therapy.mp. or exp Interpersonal Psychotherapy/ or exp Existential Therapy/ or dignity therapy.mp. or mindfulness- based therapy.mp. or exp	Publiceret fra April 2016 – oktober 2022.	570

		Mindfulness/ or exp Creative Arts Therapy/ or behavioral activation treatment.mp. AND exp Affective Disorders/ or affective disorder*.mp. or exp Major Depression/ or affective symptoms.mp. or exp Adjustment Disorders/ or adjustment disorder*.mp. or mood disorder*.mp. or dysthymi*.mp. or depress*.mp. or exp "DEPRESSION (EMOTION)"/ or depressive disorder*.mp. or exp Affective Psychosis/ or exp Dysthymic Disorder/ or dysthymia.mp.		
Oktober 2022	Cinahl	"major depression" OR depressive disorder* OR (MH "Depression") OR "depress*" OR (MH "Dysthymic Disorder") OR "dysthymia" OR dysthymi* OR mood disorder* OR "adjustment disorder*" OR (MH "Adjustment Disorders") OR (MH "Affective Symptoms") OR affective disorder* OR (MH "Affective Disorders") OR (MH "Affective Disorders, Psychotic") AND (MH "Massage") OR "behavioral activation treatment" OR "creative arts therapy" OR (MH "Mindfulness") OR "mindfulness-based therapy" OR "dignity therapy" OR "Existential therapy" OR "interpersonal therapy" OR "problem solving therapy" OR "cognitive behavioral therapy" OR (MH "Behavior Therapy") OR (MH "Cognitive Therapy") OR "couples therapy" OR "group therapy" OR "narrative therapy" OR (MH "Psychotherapy") OR (MH "Psychotherapy, Group") OR (MH "Music Therapy") OR (MH "Art Therapy")	Publiceret fra April 2016 – oktober 2022.	501

		AND neoplas* OR palliati* OR tumour* OR tumor* OR "cancer" OR "advanced cancer" OR (MH "Terminal Care") OR (MH "Neoplasms") OR (MH "Terminally Ill Patients") OR (MH "Palliative Care")		
I alt				**2800**

*

#1	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	MeSH	1805
#2	MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees	MeSH	94
#3	MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees	MeSH	523
#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	MeSH	90677
#5	advanced cancer OR cancer OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR palliati*	Limits	256895
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	Limits	265749
#7	MeSH descriptor: [Narrative Therapy] explode all trees	MeSH	41
#8	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees	MeSH	27315
#9	MeSH descriptor: [Psychotherapy, Group] explode all trees	MeSH	3647
#10	MeSH descriptor: [Couples Therapy] explode all trees	MeSH	257
#11	MeSH descriptor: [Marital Therapy] explode all trees	MeSH	124
#12	MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees	MeSH	19057
#13	MeSH descriptor: [Cognitive Behavioral Therapy] explode all trees	MeSH	10556
#14	problem-solving therapy OR interpersonal therapy OR existential therapy OR dignity therapy OR mindfulness-based therapy OR creative therapies OR cognitive behavioral therapy OR behavioral activation treatment	Limits	36810
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	Limits	51937
#16	MeSH descriptor: [Affective Symptoms] explode all trees	MeSH	478
#17	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	MeSH	14391
#18	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	MeSH	13556
#19	MeSH descriptor: [Adjustment Disorders] explode all trees	MeSH	258
#20	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	MeSH	5707
#21	MeSH descriptor: [Affective Disorders, Psychotic] explode all trees	MeSH	91
#22	MeSH descriptor: [Mood Disorders] explode all trees	MeSH	14318
#23	MeSH descriptor: [Dysthymic Disorder] explode all trees	MeSH	187
#24	affective psychosis OR affective disorder* OR adjustment disorder* OR mood disorder* OR dysthymi* OR depress*	Limits	131300
#25	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	Limits	131414
#26	#6 AND #15 And #25	Limits	1282

with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to Sep 2022, in Cochrane Reviews and Trials

Farmakologisk behandling

Dato	Database	Søgetermer	Limits	Antal hits
Oktober 2022	PubMed	**((((((((((((("Depression"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) OR depress*) OR (depress* disorder*)) OR (adjustment disorder*)) OR (reactive disorder*)) OR (dysthymic disorder*))) OR "Adjustment Disorders"[Mesh]))))) AND ((((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR neoplas*) OR malignan*) OR carcinoma*) OR adenocarcinoma*) OR choriocarcinoma*) OR lymphoma*) OR leukemia*) OR leukaemia*) OR metastat*) OR sarcoma*) OR teratoma*))))) AND ((("Drug Therapy"[Mesh]) OR ((drug therap*) OR pharmacotherap*)) OR ((((((((((("Antidepressive Agents"[Mesh]) OR "Heterocyclic Compounds"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (((anti- depress* or antidepress* or tricyclic* or TCA* or heterocyclic* or serotonin uptake or SSRI* or SNRI* or monoamine oxidase inhibitor* or MAOI*)))) OR (((desipramine or imipramine or clomipramine or opipramol or trimipramine or lofepramine or dibenzepin or amitriptyline or nortriptyline or protriptyline or doxepin or iprindole or melitracen or butriptyline or dosulepin or amoxapine or dimetacrine or amineptine or maprotiline or quinupramine or zimeldine or fluoxetine or citalopram or paroxetine or sertraline or alaproclate or fluvoxamine or etoperidone or escitalopram or isocarboxazid or nialamide or phenelzine or**	Publiceret fra januar 2017-oktober 2022.	892

		tranylcypromine or iproniazide or iproclozide or moclobemide or toloxatone or oxitriptan or tryptophan or mianserin or nomifensine or trazodone or nefazodone or minaprine or bifemelane or viloxazine or oxaflozane or mirtazapine or bupropion or medifoxamine or tianeptine or pivagabine or venlafaxine or milnacipran or reboxetine or gepirone or duloxetine or agomelatine or desvenlafaxine or vilazodone or hyperici herba or hypericum perforatum or st john* wort* or saint john* wort*)))))))))) AND ((((((((((randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial[Publication Type]))))) Filters: **from 2016/1/19 - 2022/10/28**		
Oktober 2022	Cochrane	"Antidepressive Agents"[Mesh]) OR "Heterocyclic Compounds"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (((anti-depress* or antidepress* or tricyclic* or TCA* or heterocyclic* or serotonin uptake or SSRI* or SNRI* or monoamine oxidase inhibitor* or MAOI*)))) OR (((desipramine or imipramine or clomipramine or opipramol or trimipramine or lofepramine or dibenzepin or amitriptyline or nortriptyline or protriptyline or doxepin or iprindole or melitracen or butriptyline or dosulepin or amoxapine or dimetacrine or amineptine or maprotiline or quinupramine or zimeldine or fluoxetine or citalopram or paroxetine or sertraline or alaproclate or	Publiceret fra januar 2017-oktober 2022.	301

		fluvoxamine or etoperidone or escitalopram or isocarboxazid or nialamide or phenelzine or tranylcypromine or iproniazide or iproclozide or moclobemide or toloxatone or oxitriptan or tryptophan or mianserin or nomifensine or trazodone or nefazodone or minaprine or bifemelane or viloxazine or oxaflozane or mirtazapine or bupropion or medifoxamine or tianeptine or pivagabine or venlafaxine or milnacipran or reboxetine or gepirone or duloxetine or agomelatine or desvenlafaxine or vilazodone or hyperici herba or hypericum perforatum or st john* wort* or saint john* wort* AND "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR depress* OR (depress* disorder*) OR (adjustment disorder*) OR (reactive disorder*) OR (dysthymic disorder*) OR "Adjustment Disorders"[Mesh] AND "Neoplasms"[Mesh]) OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR choriocarcinoma* OR lymphoma* OR leukemia* OR leukaemia* OR metastat* OR sarcoma* OR teratoma AND controlled clinical trial:pt OR randomized controlled trial:pt OR randomized:ti,ab,kw OR placebo:ti,ab,kw OR random*:ti,ab,kw OR trial:ti OR crossover*:ti,ab,kw OR cross over*:ti,ab,kw OR cross-over*:ti,ab,kw		

Oktober 2022	Embase	(Neoplasm or (cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or malignan* or carcinoma* or adenocarcinoma* or choriocarcinoma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia* or metastat* or sarcoma* or teratoma*).ti,ab.) AND (depression/ or adjustment disorder/ or(depress* or depress*disorder* or adjustment disorder* or reactive disorder* or dysthymic disorder*).ti,ab.) AND (antidepressant agent* or heterocyclic compound or serotonin uptake inhibitor/ or adrenergic receptor affecting agent/ or monoamine oxidase inhibitor/ or (anti-depress* or antidepress* or tricyclic*/ or TCA/ or heterocyclic*/ or serotonin uptake or SSRI*/ or SNRI*/ or monoamine oxidase inhibitor/ or MAOI*).ti,ab. or (drug therapy* or pharmacotherap*).ti.,ab or (desipramine or imipramine or clomipramine or opipramol or trimipramine or lofepramine or dibenzepin or amitryptyline or nortriptyline or protriptyline or doxepin or prindole or melitracen or butriptyline or dosulepin or amoxapine or dimetacrine or amineptine or maprotiline or quinupramine or zimeldine or fluoxetine or citalopram or paroxetine or sertraline or alaproclate or fluvoxamine or etoperidone or escitalopram or isocarboxazid or nialamide or phenelzine or tranylcypromine or iproniazide or iproclozide or moclobemide or toloxatone or oxitriptan or tryptophan or mianserin or nomifensine or trazodone or nefazodone or minaprine bifemelane or vilixazine or oxaflozane or mirtazapine or bupropion or medifoxamine or tianeptine or pivagabine or venlafaxine or milnacipran or reboxetine or gepirone or duloxetine or agomelatine or desvenlafaxine orvilazodone or hypericin herba or	Publiceret fra januar 2017-oktober 2022.	376

		hypericum perforatum or st john* wort* or saint john* wort*).ti,ab.) AND (crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/)		
Oktober 2022	Psycinfo	Any Field: neoplasms *OR* Any Field: cancer* *OR* Any Field: tumor *OR* Any Field: tumour* *OR* Any Field: neoplas* *OR* Any Field: malignan* *OR* Any Field: carcinoma *OR* Any Field: adenocarcinoma *OR* Any Field: choriocarcinoma *OR* Any Field: lymphoma *OR* Any Field: leukemia* *OR* Any Field: leukaemia* *OR* Any Field: metastat* *OR* Any Field: sacroma *OR* Any Field: teratoma *AND* Any Field: Depression *OR* Any Field: Major Depression *OR* Any Field: depress* *OR* Any Field: depress* disorder* *OR* Any Field: adjustment disorder* *OR* Any Field: reactive disorder* *OR* Any Field: dysthymic disorder* *AND* Any Field: Drug Therapy OR Antidepressive Agents *OR* Any Field: Heterocyclic Compounds *OR* Any Field: Serotonin Uptake Inhibitors *OR* Any Field: Adrenergic Uptake Inhibitors *OR* Any Field: Monoamine Oxidase Inhibitors *OR* Any Field: anti-depress* *OR* Any Field: antidepress* *OR* Any Field: tricyclic* *OR* Any Field: TCA* *OR* Any Field: heterocyclic* *OR* Any Field: serotonin uptake *OR* Any Field: SSRI* *OR* Any Field: SNRI* *OR* Any Field: monoamine oxidase inhibitor* *OR* Any Field: MAOI* *OR* Any Field: desipramine *OR* Any	Publiceret fra januar 2017-oktober 2022.	503

		Field: imipramine *OR* Any Field: clomipramine *OR* Any Field: opipramol *OR* Any Field: trimipramine *OR* Any Field: lofepramine *OR* Any Field: dibenzepin *OR* Any Field: amitriptyline *OR* Any Field: nortriptyline *OR* Any Field: protriptyline *OR* Any Field: doxepin *OR* Any Field: iprindole *OR* Any Field: melitracen *OR* Any Field: butriptyline *OR* Any Field: dosulepin *OR* Any Field: amoxapine *OR* Any Field: dimetacrine *OR* Any Field: amineptine *OR* Any Field: maprotiline *OR* Any Field: quinupramine *OR* Any Field: zimeldine *OR* Any Field: fluoxetine *OR* Any Field: citalopram *OR* Any Field: paroxetine *OR* Any Field: sertraline *OR* Any Field: alaproclate *OR* Any Field: fluvoxamine *OR* Any Field: etoperidone *OR* Any Field: escitalopram *OR* Any Field: isocarboxazid *OR* Any Field: nialamide *OR* Any Field: phenelzine *OR* Any Field: tranylcypromine *OR* Any Field: iproniazide *OR* Any Field: iproclozide *OR* Any Field: moclobemide *OR* Any Field: toloxatone *OR* Any Field: oxitriptan *OR* Any Field: tryptophan *OR* Any Field: mianserin *OR* Any Field: nomifensine *OR* Any Field: trazodone *OR* Any Field: nefazodone *OR* Any Field: minaprine *OR* Any Field: bifemelane *OR* Any Field: viloxazine *OR* Any Field: oxaflozane *OR* Any Field: mirtazapine *OR* Any Field: bupropion *OR* Any Field: medifoxamine *OR* Any		

		Field: tianeptine *OR* Any Field: pivagabine *OR* Any Field: venlafaxine *OR* Any Field: milnacipran *OR* Any Field: reboxetine *OR* Any Field: gepirone *OR* Any Field: duloxetine *OR* Any Field: agomelatine *OR* Any Field: desvenlafaxine *OR* Any Field: vilazodone *OR* Any Field: hyperici herba *OR* Any Field: hypericum perforatum *OR* Any Field: st john* wort* *OR* Any Field: saint john* wort* .		
Oktober 2022	Cinahl	(MH "Drug Therapy") "Antidepressive Agents"[Mesh]) OR "Heterocyclic Compounds"[Mesh]) OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh]) OR (((anti- depress* or antidepress* or tricyclic* or TCA* or heterocyclic* or serotonin uptake or SSRI* or SNRI* or monoamine oxidase inhibitor* or MAOI*)))) OR (((desipramine or imipramine or clomipramine or opipramol or trimipramine or lofepramine or dibenzepin or amitriptyline or nortriptyline or protriptyline or doxepin or iprindole or melitracen or butriptyline or dosulepin or amoxapine or dimetacrine or amineptine or maprotiline or quinupramine or zimeldine or fluoxetine or citalopram or paroxetine or sertraline or alaproclate or fluvoxamine or etoperidone or escitalopram or isocarboxazid or nialamide or phenelzine or tranylcypromine or iproniazide or iproclozide or moclobemide or toloxatone or oxitriptan or tryptophan or mianserin or nomifensine or trazodone or nefazodone or minaprine or bifemelane or viloxazine or oxaflozane or mirtazapine or bupropion or medifoxamine or tianeptine	Publiceret fra januar 2017-oktober 2022. .	313

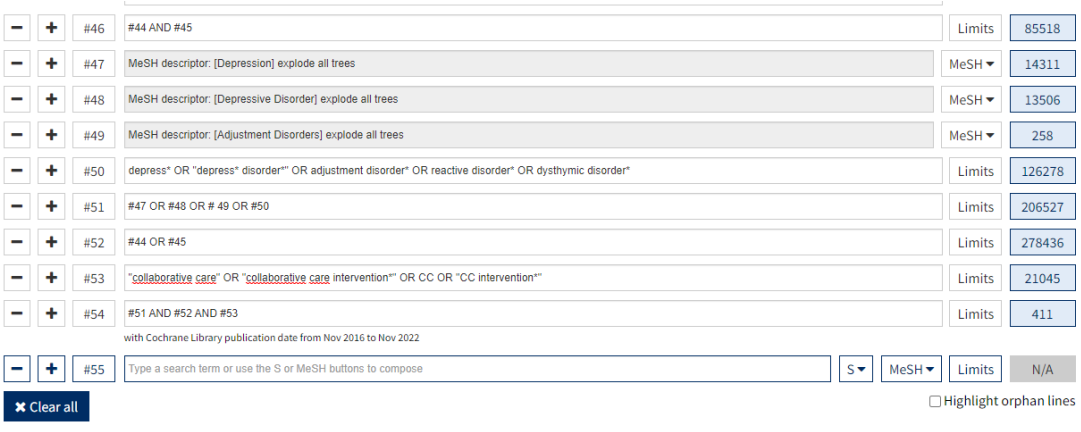
		or pivagabine or venlafaxine or milnacipran or reboxetine or gepirone or duloxetine or agomelatine or desvenlafaxine or vilazodone or (hyperici herba) or (hypericum perforatum) or (st john* wort*) or (saint john* wort*) AND "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder" OR depress* OR (depress* disorder* OR (adjustment disorder*) OR (reactive disorder*) OR (dysthymic disorder*) OR "Adjustment Disorders"[Mesh] AND "Neoplasms"[Mesh]) OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR choriocarcinoma* OR lymphoma* OR leukemia* OR leukaemia* OR metastat* OR sarcoma* OR teratoma*		
I alt				**2385**

CC interventioner

Dato	Database	Søgetermer	Limits	Antal hits
November 2022	PubMed	Search: ((((((((((((("Depression"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) OR depress*) OR (depress* disorder*)) OR (adjustment disorder*)) OR (reactive disorder*)) OR (dysthymic disorder*))) OR "Adjustment Disorders"[Mesh])))))) AND ((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR cancer*) OR tumor*) OR tumour*) OR neoplas*) OR malignan*) OR carcinoma*) OR adenocarcinoma*) OR choriocarcinoma*) OR lymphoma*) OR leukemia*) OR leukaemia*) OR metastat*) OR sarcoma*) OR teratoma*)))) AND ((((((((randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial[Publication Type])))) AND ("collaborative care" OR "collaborative care intervention*" OR CC OR "CC intervention*") Filters: from 2016/9/27 - 2022/11/8	Publiceret fra December 2016 - november 2022.	24
November 2022	Cochrane	Se indsat billede *	Publiceret fra December 2016 - november 2022	411
Oktober 2022	Embase	Se indsat billede **	Publiceret fra December 2016 - november 2022-.	127
November 2022	Psycinfo	81 Results for Any Field: exp MAJOR DEPRESSION/ *OR* Any Field: exp "DEPRESSION (EMOTION)" / *OR* Any Field: depress* disorder*.mp. exp Adjustment Disorders/ *OR* Any	Publiceret fra December 2016 - november 2022.	81

		Field: adjustment disorder*.mp. *OR* Any Field: reactive disorder*.mp. *OR* Any Field: exp Dysthymic Disorder/ *OR* Any Field: dysthymic disorder*.mp. *OR* Any Field: depress*.mp. *AND* Any Field: exp NEOPLASMS/ *OR* Any Field: cancer*.mp. *OR* Any Field: tumor*.mp. *OR* Any Field: tumour*.mp. *OR* Any Field: "neoplas*" .af. *OR* Any Field: "malignan*" .af. *OR* Any Field: "carcinoma*" .af. *OR* Any Field: "adenocarcinoma*" .af. *OR* Any Field: "choriocarcinoma*" .af. *OR* Any Field: "lymphoma*" .af. *OR* Any Field: "leukemia*" .af. *OR* Any Field: "leukaemia*" .af. *OR* Any Field: "metastat*" .af. *OR* Any Field: "sarcoma*" .af. *OR* Any Field: "teratoma*" .af. .		
November 2022	Cinahl	Se indsat billede ***	Publiceret fra December 2016 - november 2022.	21
I alt				**664**

*



**

# ▲	Searches	Results	Type
1	(neoplas* mp or cancer mp or neoplasm or tumor ab,ti or tumour ab,ti or malignan* mp or carcinoma* mp or carcinoma adenocarcinoma* mp or adenocarcinoma choriocarcinoma or choriocarcinoma* mp or lymphoma* mp or lymphoma or leukemia or leukemia* mp or leukaemia* mp or metastat* mp or sarcoma* mp or sarcoma or teratoma or teratoma* mp).af.	1566657	Advanced
2	(adjustment disorder or adjustment disorder* mp or dysthymia or dysthymi* mp or dysthymic disorder* mp or depression or major depression or depressive disorder* mp or "depress* ab,ti").af.	807576	Advanced
3	("collaborative care" or "collaborative care intervention*" or CC or "CC intervention*").af.	377408	Advanced
4	1 and 2 and 3	236	Advanced

***

S5	S1 AND S2 AND S3 AND S4	**Expanders** - Apply equivalent subjects **Search modes** - Boolean/Phrase	View Results (21) | View De
S4	"collborative care" OR "collaborative care intervention*" OR CC OR "CC intervention*"	**Expanders** - Apply equivalent subjects **Search modes** - Boolean/Phrase	View Results (20,683) | Vie
S3	TI trial OR AB randomly OR TI randomly OR AB placebo OR TI placebo OR AB randomized OR TI randomized OR (MH "Clinical Trials") OR (MH "Randomized Controlled Trials")	**Expanders** - Apply equivalent subjects **Search modes** - Boolean/Phrase	View Results (538,128) | Vi
S2	"teratoma*" OR sarcoma* OR "metastat*" OR "leukaemia*" OR leukemia* OR lymphoma* OR choriocarcinoma* OR "adenocarcinoma*" OR "carcinoma*" OR malignan* OR neoplas* OR tumour* OR "tumor*" OR "cancer*" OR (MH "Neoplasms")	**Expanders** - Apply equivalent subjects **Search modes** - Boolean/Phrase	View Results (868,734) | Vi
S1	"dysthymic disorder*" OR (MH "Dysthymic Disorder") OR "reactive disorder*" OR (MH "Adjustment Disorders") OR "adjustment disorder*" OR depress* disorder* OR depress* OR "depressive disorder" OR (MH "Depression")	**Expanders** - Apply equivalent subjects **Search modes** - Boolean/Phrase	View Results (218,924) | Vi

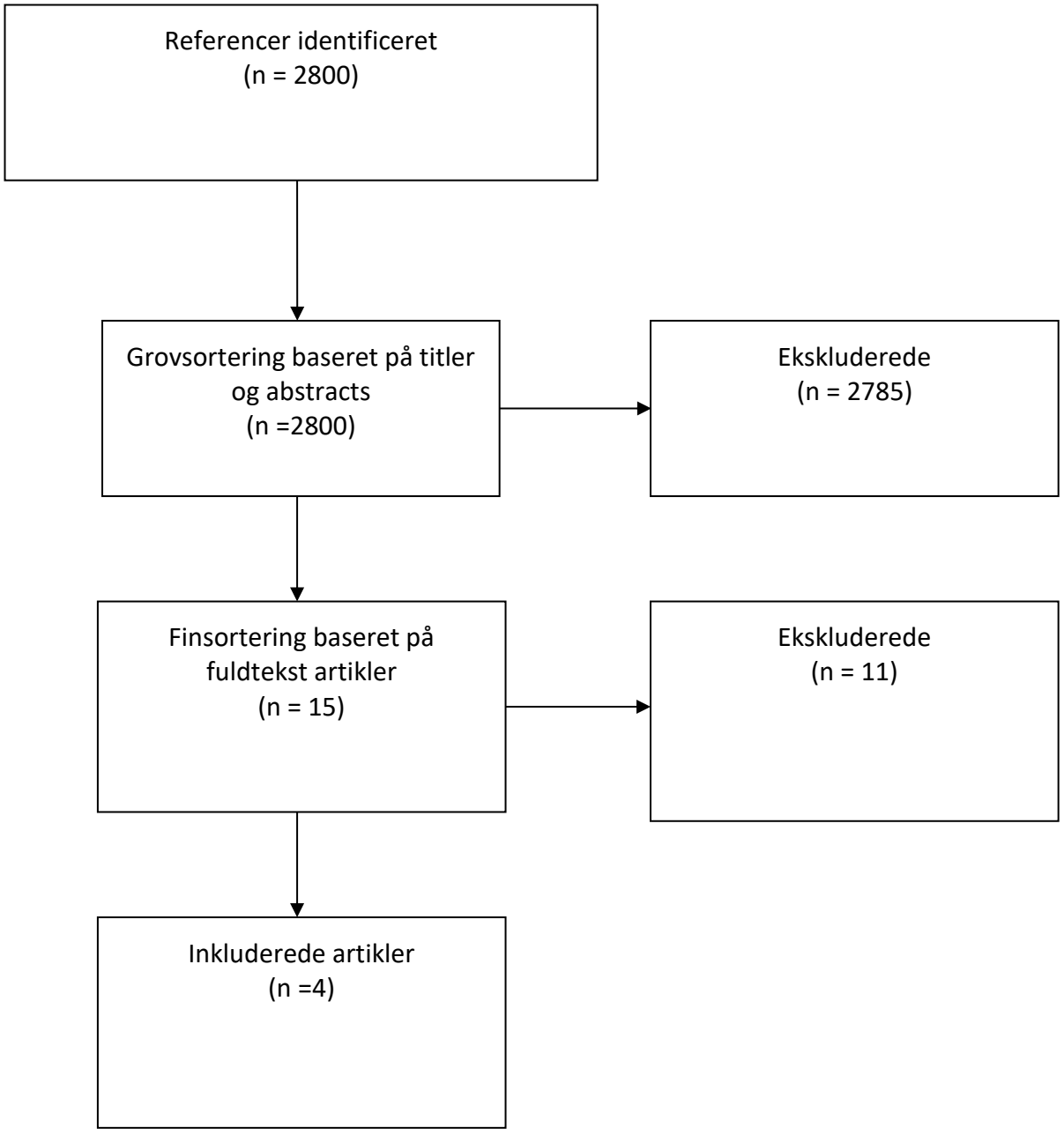
Guidelinesøgning

Foretaget september 2022

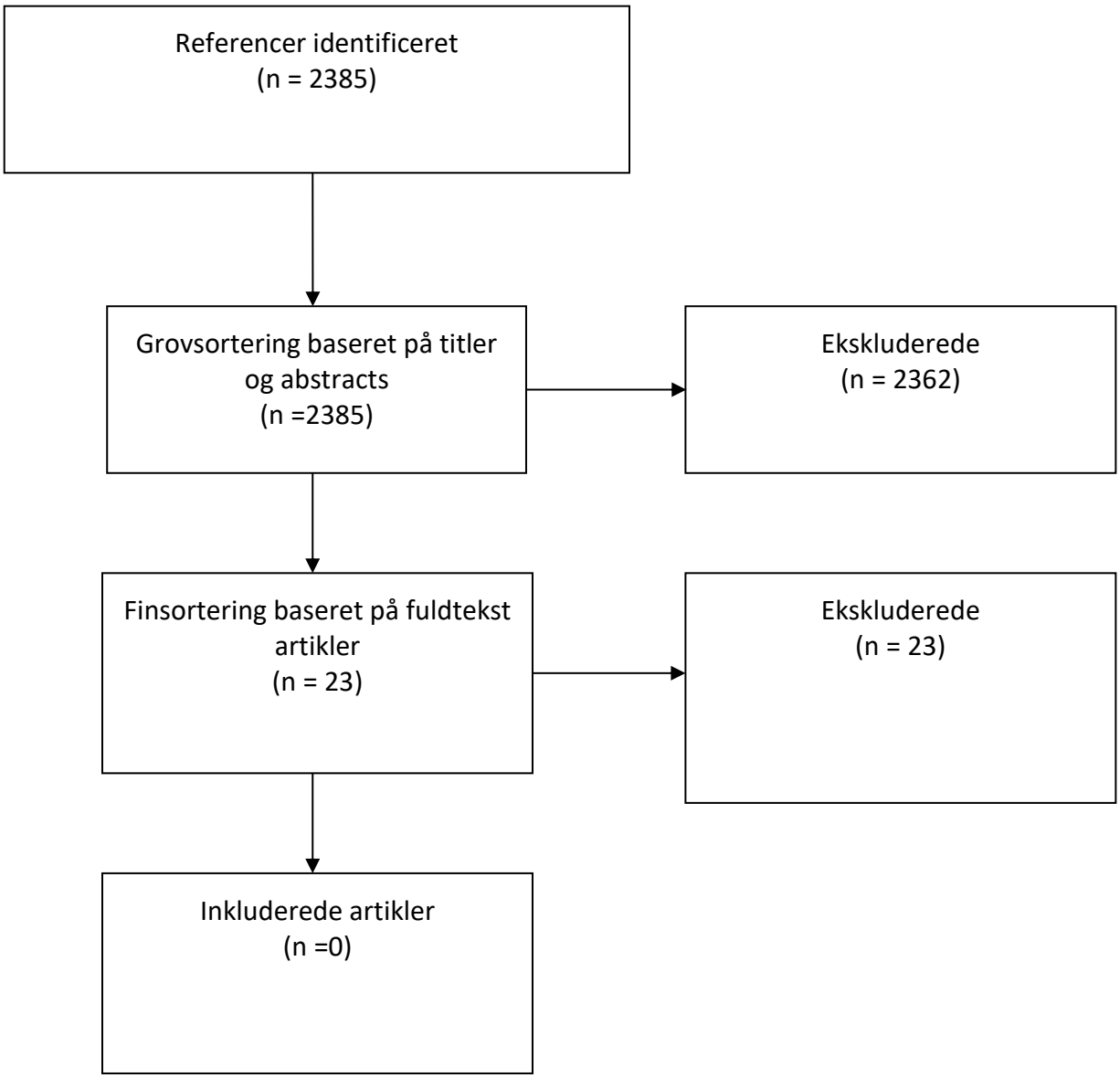
Database	**Søgeord**
Trip Database	Depression, palliative, cancer, treatment
Nice.org.uk	Depresssion, palliative, cancer
Helsedirektoratet	Palliasjon, depresjon
EAPC	Alle retningslinjer gennemgået.
NCCN	Alle relevante emner gennemgået.
Socialstyrelsen.se	Alle relevante emner gennemgået
National Guideline Clearing House	Cancer

Bilag 4 – Flowchart

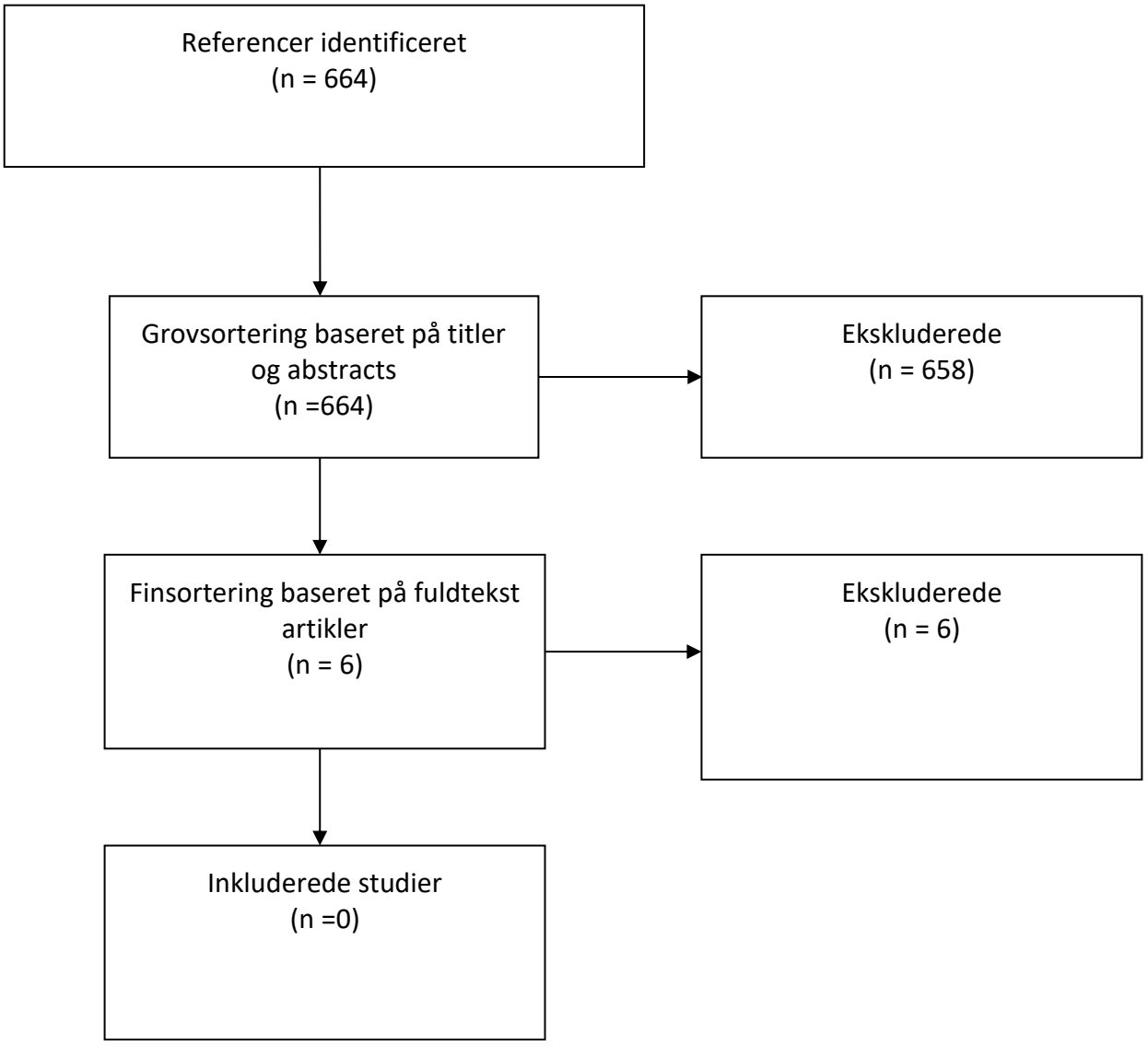
Flowchart – Psykologiske interventioner



Flowchart – Farmakologisk behandling



Flowchart – CC



Bilag 5 - AGREE II vurdering af Cancer Care Ontario Guideline 2015

Domæne	Vurdering	kommentarer
DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE		
1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	6	
2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	6	
3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	
DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT		
4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	5	
5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	1	
6. The target users of the guideline are clearly defined.	7	
DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT		
7. Systematic methods were used to search for evidence	6	
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.	7	
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	6	
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described	5	
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	5	
12. There is an explicit link between the	4	Som følge af mangel på

recommendations and the supporting evidence.		evidens blandt cancer patienter anvendes evidens fra anden patient gruppe til at understøtte anbefalingen. F.eks. side 9, anbefales kombination af farmakologi og psykologisk intervention under henvisning til meta analyse baseret på ikke cancer studie publikationer.
13 The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	7	
14. A procedure for updating the guideline is provided.	7	
DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION		
15. The recommendations are specific and unambiguous.	4	Der tages ikke højde for hvilket cancer stadie patienten er i.
16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	
17. Key recommendations are easily identifiable.	7	
DOMAIN 5. APPLICABILITY		
18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.	4	
19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	6	
20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	2	
21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria	1	
DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE		
22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	6	

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	
OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT		
1. Rate the overall quality of this guideline	6	
2. I would recommend this guideline for use	Ja, med modifikationer	

Bilag 6 - Beskrivelse af inkluderede collaborative care interventionsstudier indeholdt i CCO-retningslinjen (1)

Reference	Beskrivelse af intervention	Inkluderede aktører	Kommentarer
Dwight-Johnson 2005 (2)	Indledende undervisning med cancer-depressionsspecialisten, som er en socialrådgiver med kompetence i at yde problemløsende terapi (psykoterapi efter en manual) Vedkommende understøtter fastholdelse af antidepressiv medicinsk behandling og kan hjælpe med at navigere i sundhedssystemerne. Patienterne blev ved en indledende session undervist i depression og depressions behandling, hvorefter de kunne vælge mellem antidepressiv medicin eller problemløsende terapi som førstevalg af behandling. Problemløsnings terapi og kognitiv adfærdsterapi ugentligt i otte uger eller 8 uger med antidepressiva. Specialuddannet socialrådgiver kontaktede patienter mindst hver anden uge (personlig eller telefonisk kontakt). Hos patienter med mindre en 50% reduktion i depressive symptomer efter 8 uger blev der foretaget en opfølgende konsultation af psykiateren.	Specialuddannet socialrådgiver yder problemløsende terapi Specialuddannet socialrådgiver og onkolog. Mulighed for telefonisk rådgivning fra psykiater (ved antidepressiv medicin). Psykiater ved manglende behandlingseffekt efter 8 uger.	Det er et eksklusionskriterie til dette studie at modtage specialiseret palliativ indsats. Patientgruppen er latinos med lav indkomst, dvs. socialt sårbare patienter. Patienterne blev screenet med PHQ-9 og blev inkluderet, hvis de havde en klinisk depression eller dystymi eller havde vedvarende depressive symptomer på både baseline og en måned senere.
Ell 2008 & 2011 (3)	Indledende psyko-social vurdering af patienten og undervisning i depression, psykoterapi og antidepressiv medicin.	Specialuddannet socialrådgiver, som udfører psykoterapi. Hjælper endvidere til med at navigere i "community services".	Advanced cancer eller forventet levetid på mindre end 6 mdr. er et eksklusionskriterie. Patientgruppen er

Reference	Beskrivelse af intervention	Inkluderede aktører	Kommentarer
	Patienterne kunne vælge mellem antidepressiv medicin eller problemløsende terapi (ugentlige seancer i 6-12 uger) som førstevalgsbehandling. Specialuddannet socialrådgiver kontaktede patienter telefonisk mhp fastholdelse/forebyggelse af tilbagefald over en periode på 12 måneder.	Psykiater; superviserer de specialuddannede socialrådgivere samt udskriver antidepressiv medicin. Laver opfølgning på de patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på den valgte behandling. Specialuddannet socialrådgiver, onkolog og mulighed for telefonisk rådgivning fra psykiater (ved antidepressiv medicin).	Low-income-latinas, dvs. socialt sårbare patienter. Kontrolgruppen får "enhanced usual care", som indbefatter usual care samt udlevering af informationsmateriale om depression og kræft samt lister med relevante kontakter i kommuner og centre.
Fann 2009 (5)	IMPACT intervention En "depression care manager" (DCM)(sygeplejerske eller klinisk psykolog) tilbød håndtering af behandlingsforløbet. DCM samarbejder med patientens praktiserende læge. Behandlingsmuligheder inkluderede antidepressiv medicin (udskrevet af praktiserende læge) og problemløsningsterapi leveret af DCM. DCM mødtes på ugentlig basis med en superviserende psykiater og en praktiserende læge mhp at monitorere klinisk progression og justere behandlingsplanerne i overensstemmelse hermed. Personlig eller telefonisk opfølgning hver anden uge i den akutte behandlingsfase og herefter på månedlig basis i en periode på 12 måneder	En "depression care manager" (DCM) (sygeplejerske eller klinisk psykolog) Praktiserende læge Psykiater	Ældre cancerpatienter (60 år eller ældre) (cancerstadie ikke specificeret).

Reference	Beskrivelse af intervention	Inkluderede aktører	Kommentarer
Kroenke 2010 (6)	Telefon-baseret behandling leveret af en sygeplejerske, som var specielt uddannet i symptomvurdering og fastholdelse af medicinbehandling, i at undervise i smerte og depression og i at tilpasse behandlingen. Opkald ved start efter 1, 4 og 12 uger. Sygeplejersken mødtes på ugentlig basis med smerte-psykiater specialisten. Symptom monitorering, enten telefonisk eller web-baseret af "research assistant". Behandling følger algoritme. Onkolog udskriver antidepressiv medicin og smertestillende. Tilbud om psykoterapi til dem, der ikke ønskede antidepressiv medicin.	Sygeplejerske Onkolog Psykiater	Af 405 deltagere havde 131 depression, 96 havde smerter og 178 havde både depression og smerter. Hospice care er et eksklusionskriterie.
Sharpe 2014 (7)	Sygeplejersker informerer om depression og dens behandling, leverer psykologisk intervention og monitorerer patientens progression. Alle cases blev gennemgået på ugentlig basis ved superviseringsmøder mellem sygeplejerske og psykiater. Psykiater superviserer behandling, rådgiver praktiserende læger om udskrivning af antidepressiv medicin, og yder direkte konsultation til de patienter, som ikke oplever fremgang i behandlingen.	Kræftsygeplejerske Psykiater (superviserer), som samarbejder med patientens onkologiske team og patientens praktiserende læge.	Inklusionskriterie er en god cancer- prognose, som er defineret ved en forventet overlevelse på over 12 måneder.

Reference	Beskrivelse af intervention	Inkluderede aktører	Kommentarer
Strong 2008 (8)	Alle modtag vanlig behandling fra egen læge Interventionen var max 10 individuelle samtaler med sygeplejerske (45 minutter) over et tre måneder forløb	Kræftsygeplejerske Patientens praktiserende læge – ansvarlig for udskrivning af antidepressiv medicin. Psykiater (superviserende) Patientens onkologer var informerede om depressionsdiagnosen.	En cancerprognose (forventet overlevelse?) på mindst 6 måneder var et inklusionskriterie.
Walker 2014 (9)	Sygeplejersker informerer om depression og dens behandling, leverer psykologisk intervention og monitorerer patientens progression. Patienten modtager max 10 (median 6) strukturerede sessioner med sygeplejersken over en periode på 3 måneder. Sygeplejersken mødtes på ugentlig basis med psykiateren mhp. på case-gennemgang.	Kræftsygeplejerske Patientens praktiserende læge – ansvarlig for udskrivning af antidepressiv medicin. Psykiater - liaison (superviserende) Patientens onkologer var informerede om depressionsdiagnosen.	Lungecancerpatienter med mindst 3 måneders forventet overlevelse.

Referencer

1. Cancer Care Ontario (CCO). Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, and the Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Report Date: May 11, 2015 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340750
2. Dwight-Johnson M, Ell K, Lee P-J. Can Collaborative Care Address the Needs of Low- Income Latinas With Comorbid Depression and Cancer? Results From a Randomized Pilot Study. Psychosomatics 2005;46:224-232
3. Ell K, Xie B, Kapetanovic S, Quinn DI, Lee P-J, Wells A, Chou C-P. One-Year Follow-Up of Collaborative Depression Care for Low-Income, Predominantly Hispanic Patients With Cancer. Psychiatric Services 2011;62:162–170

4. Ell K, Xie B, Quon B, Quinn DI, Dwight-Johnson M, Lee P-J. Randomized Controlled Trial of Collaborative Care Management of Depression Among Low-Income Patients With Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 4488-4496.
5. Fann JR, Fan M-Y, Unützer J. Improving Primary Care for Older Adults with Cancer and Depression. J Gen Intern Med 2009; 24(Suppl 2): 417–24
6. Kroenke K, Theobald D, Wu J, Norton K, Morrison G, Carpenter J, Tu W. Effect of Telecare Management on Pain and Depression in Patients With Cancer. A Randomized Trial. JAMA 2010; 304(2): 163-171
7. Sharpe M, Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Gourley C, Wall L, Weller D, Murray G. Integrated collaborative care for comorbid major depression in patients with cancer (SMaRT Oncology-2): a multicenter randomised controlled eff ectiveness trial. Lancet 2014; 384: 1099–1108
8. Strong V, Waters R, Hibberd C, Murray G, Wall L, Walker J, McHugh G, Walker A, Sharpe M. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. Lancet 2008; 372: 40–48
9. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Gourley C, Wall L, Weller D, Murray G, Sharpe, M. Integrated collaborative care for major depression comorbid with a poor prognosis cancer (SMaRT oncology-3): a multicentre randomised controlled trial in patients with lung cancer. Lancet Oncol 2014; 15: 1168–76

Bilag 7 - Psykologiske interventionsformer til kræftpatienter med depression

Selvhjælpsgruppe ledet af en rådgiver. For patienter med kræft og mild til moderat depression.

Tilbydes til patienter med en velkendt kræftsygdom. Har sit fokus på erfaringsdeling og følelser associeret med det at have kræft. Gruppen ledes af en rådgiver, der har en støttende og faciliterende rolle, som har viden om kræftsygdomme og depression, og som gennemgår det individuelle udbytte af intervention med hver enkelt patient. Foregår typisk en gang om ugen i en periode på 8-12 mødegange (5).

Mindfulness baseret stress reduktion og mindfulness baseret kognitiv terapi.

Mindfulness har rødder i Buddhistisk meditation og er baseret på ikke dømmende her og nu tilstedeværelse. **Tanker, følelser og adfærd observeres med blid nysgerrighed mere end tolkning**. Mindfulness baseret stressreduktion kombinerer stress reduktion med mindfulness meditations teknikker. Mindfulness baseret kognitiv terapi kombinerer mindfulness meditation med kognitive terapi teknikker (6,7).

Kognitiv adfærds terap (KAT):

KAT er en tidsbegrænset struktureret psykologisk intervention, med afsæt i den kognitive adfærds model. Terapeut og patient arbejder med at identificere og reformulere dysfunktionelle tankemønstre, der belaster patienten (1).

Problemløsningsterapi (PST):

Tidsbegrænset struktureret psykologisk intervention. Med fokus på konkrete problemstillinger i patientens liv samt på at opstille løsningsmuligheder og en plan for den videre fremfærd (4).

Meningsbaseret terapi (Meaning-centered therapy):

Intervention, der fokuserer på at støtte patienten i at se mening og formål med livet. Først ved at tale med patienten om erfaringer med meningsfuldhed i livet. Meningsfulde øjeblikke i fortiden, patientens identitet før og efter kræftdiagnosen og aspekter af hans/hendes livshistorie og dennes indflydelse på livsværdier (3,8).

Dignity Therapy:

Intervention hvor patientens livshistorie og håb for deres kære nedfældes i et dokument til deres pårørende. I samarbejde med en professionel kan patienten beskrive sit liv, værdier og relationer. Det flytter fokus fra sygdommen til at se patienten som et levende menneske med erfaringer og livsvisdom, som kan bidrage med noget betydningsfuldt til sine medmennesker (1).

Referencer:

1. Breitbart W, Chochinov HM, Passik SD. Psychiatric symptoms in palliative medicine. I: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, FAllon M, Kaasa S, Portenoy RK, eds. Oxford textbook of palliative medicine, 4 th ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.
2. Cancer Care Ontario (CCO). Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, and the Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Report Date: May 11, 2015 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340750

3. 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;78(5):668-80.
4. Guldin M, Jensen AB. Psykiske reaktioner ved alvorlig sygdom I: Neergaard MA, Larsen H red. Palliativ Medicin – en lærebog, 1.udg.Munksgaard, København 2015.
5. Rodriguez Vega B, Palao A, Torres G, Hospital A, Benito G, Perez E, et al. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial. Psychooncology. 2011;20(9):943-52.
6. Strong V, Waters R, Hibberd C, Murray G, Wall L, Walker J, et al. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomized trial. Lancet. 2008;372 (9632):40-8.
7. Fann JR, Fan MY, Unutzer J. Improving primary care for older adults with cancer and depression. J Gen Intern Med. 2009;24 suppl 2:5417-24.
8. Rosenfeld B, Saracino R Tobias K, Masterson M, Pessin H, Applebaum A, Brescia R, Breitbart W. Adapting Meaning-Centered Psychotherapy for the palliative care setting: Results of a pilot study. Palliative Medicine. 2016 Jul 19. pii: 0269216316651570. [Epub ahead of print].

Bilag 8 - Oversigt over interaktioner mellem antidepressive og onkologiske lægemidler

Onkologisk/cytotoxisk	Antidepressiv	Kommentar
Alle cytotoxiske midler	Undgå mianserin	Risiko for supprimering af knoglemarv
Protein kinase hæmmere (PKIer) (f.eks., imatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, trastuzumab)	Undgå TCAer pga QTc forlængelse	Nilotinib hæmmer cytochromer P450, CYP3A4 og 2D6 – forsigtighed med alle antidepressiva
Cyclophosphamid, procarbazin, dacarbazin	Forsigtighed med paroxetin, fluoxetin, sertralin, fluvoxamin, bupropion	Effektivitet reduceret af CYP2B6, 2C19 og 1A hæmmere
Alkyliserende midler (ifosfamide, thiotepa)	Forsigtighed med paroxetin, fluoxetin, sertralin, fluvoxamin	Effektivitet reduceret af CYP3A4 hæmmere
corticosteroider, etoposid, PKIer, antimicrotubules (paclitaxel, docetaxel, vinblastin, vincristin)	Forsigtighed med paroxetin, fluoxetin, sertralin, fluvoxamin	Forhøjet niveau og øget toxicitet ifm CYP3A4 hæmmere
Irinotecan	Undgå SSRIer	Risiko for rhabdomyolyse og svær diarre
Hyppigt-brugt antidepressiva med mindst påvirkning af CYP enzymer er generelt den sikreste valg med cytotoxiske midler:		
Citalopram eller escitalopram	Venlafaxin / desvenlafaxin	Mirtazapin
Hyppigt-brugt kemoterapi midler hvor der ikke er signifikante farmakokinetiske interaktioner med antidepressiva:		
Temozolomid 5-fluorouracil Gemcitabin Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin	Doxorubicin Duanorubicin Epirubicin Vorinostat Melphalan Chlorambucil	Busulfan Estramustin Mechlorethamin Mercaptopurin Thioguanin

Referencer

Cancer Care Ontario (CCO). Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, and the Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Report Date: May 11, 2015 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340750.

Bilag 9 - Praktiske værktøjer til ordination af antidepressiva

Nedenfor er anført forslag til praktiske værktøjer i forbindelse med ordination af antidepresssiva til kræftpatienter. Dokumentet tager udgangspunkt i bilag publiceret i CCO-retningslinjen (1).

Arbejdsgruppen har vurderet, at det er et relevant arbejdsredskab, når behandlende læge har besluttet sig for, at der er indikation for farmakologisk behandling af patientens depression i henhold til retningslinjens anbefalinger. Arbejdsgruppen har ikke fortaget yderligere evidensbasering af de foreslåede værktøjer.

Valg af antidepressiva

- Tidligere psykiatrisk anamnese (f.eks., tidl. positiv respons på antidepressiv medicin)
- Tidl. psykiatrisk anamnese i familien (inkl. respons på medicin)
- Anden medicin (risiko for interaktioner)
- Somatisk symptom profil (f.eks., sederende antidepressiv v. søvnløshed; appetit- stimulerende antidepressiv v. kacheksi)
- Mulighed for dobbel-effekt (f.eks., duloxetin eller tricykliske v. neuropatiske smerter; venlafaxin v. hedetur)
- Kræfttype (f.eks., undgå bupropion i patienter med CNS tumor)
- Comorbiditeter (f.eks., undgå psykostimulanter eller tricykliske v. hjertesygdom)
- Tidsprognose (f.eks., overvej psykostimulantia til patienter med kort forventet restlevetid)

Opstart af antidepressiv behandling

- Undersøg for mulige andre sygdomme, som kunne bidrage eller forværre depression (f.eks., hypothyroid, B12-mangel), samt stofmisbrug
- Opstart på laveste dosis for at minimere generende bivirkninger og titrer op til terapeutisk dosis efter den første uge
- Diskuter potentielle generende bivirkninger (især initial GI problemer, hovedpine eller angst) som bør gå over i den første uge
- Forklar, at generende biv. opstår inden den gavnlige terapeutisk effekt. Det kan tage op til 4 til 6 uger inden maksimal effekt er nået
- Forklar, at medicinen skal tages dagligt og skal fortsættes også efter bedring af depressive symptomer
- Advar om potentiale for seponeringssymptomer, hvis medicin bliver seponeret pludseligt
- Berolig patienter med, at afhængighed og tolerans er yderst sjældent
- Diskuter bekymringer omkr. antidepressiva og øget selvmordsrisiko

Styring af øget selvmordsrisiko

- Forklar, at risikoen for selvmord ifm. antidepressiv behandling kun er øget meget lidt, sker oftest hos unge og finder sted tidligt i behandlingsforløbet.
- Forklar, at den øgede risiko muligvis er forårsaget af øget energi, som indtræder inden bedring i den underliggende depression, som ligger bag de suicidale tanker
- Giv råd om, hvordan man søger hjælp
- Bemærk at selvmordstanker kommer hyppigt, men at gennemført selvmord er <0,02% af alle dødsfald ifm. kræftsygdomme (sv.t. 1,5 gange hyppigere end den alm. befolkning), og at risiko for selvmord er nedsat efter behandling af depressionen
- Spørg separat ind til selvmordstanker, intentioner og planer
- Skeln mellem selvmordstanker og rationelle tanker om døden, og ønske om en fremskyndet død

- Revurder compliance med behandling og humør efter en uge, hvis selvmordstanker er til stede i starten
- Henvis til speciallæge i psykiatri i tilfælde af høj risiko for selvmord

Vedligeholdelse af behandling

- Giv ekstra støtte i den første uge, hvor risiko for non-compliance er størst; derefter følg op hver 2. – 4. uge indtil remission af depressive symptomer
- Monitorer for uro, tiltagende angst og søvnløshed. Overvej kortvarig behandling med benzodiazepiner mod initiale symptomer, hvis indikeret
- Vurder effekten af behandling efter 3 – 4 uger på en terapeutisk dosis; Øg dosis v. manglende effekt; skift til et andet præparat v. manglende effekt efter 6 uger
- Tjek jævnligt for ændringer i medicinsk behandling og kræftbehandling, og juster antidepressiv behandling hvis nødvendigt
- Fortsæt på en effektiv dosis i mindst 6 måneder efter fuld bedring af depressive symptomer
- Patienter med en anamnese af recidiverende depression bør anbefales at fortsætte antidepressiv behandling i mindst 2 år, eller livslang behandling.

Seponering af antidepressiv behandling

- Vær opmærksom på, at seponeringssyndromer (utilpashed, svimmelhed, uro, hovedpine, kvalme, paræsthesi) kan ske v. pludselig seponering eller v. mistet dosis v. høje doserings niveauer
- Vær opmærksom på, at seponeringssyndromer er hyppigere ifm. antidepressiv medicin med korte halveringstider (f.eks., venlafaxin, paroxetin); seponeringssyndrom findes ikke med fluoxetin
- Nedtrap gradvist over 4 uger for at minimere seponeringssyndrom; symptomer kan være mere udtalte sent i nedtrapningsprocessen
- Berolig patienten med, at disse symptomer som regel er milde og forsvinder efter ca. en uge
- Hvis der opstår svære seponeringssymptomer, enten nedtrap dosis langsommere eller overvej skift til en SSRI med længere halveringstid, f.eks. fluoxetin og så seponer behandling derefter
- Kontroller for evt. recidiv af depression over de næste måneder

Referencer

1. Cancer Care Ontario (CCO). Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, and the Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Report Date: May 11, 2015 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340750.

Bilag 10 - Vejledning fra Sundhedsstyrelsen om behandling af voksne med antidepressive lægemidler – Hvem skal behandles? – Manglende effekt - Behandlingsvarighed (vej nr. 9899 af 11/11/2014)

Vejledningen vedrører den medicinske behandling af patienter over 18 år, der lider af depression, angst og tvangstanker, med antidepressive lægemidler.

Denne tabel omhandler **Unipolar Depression**.

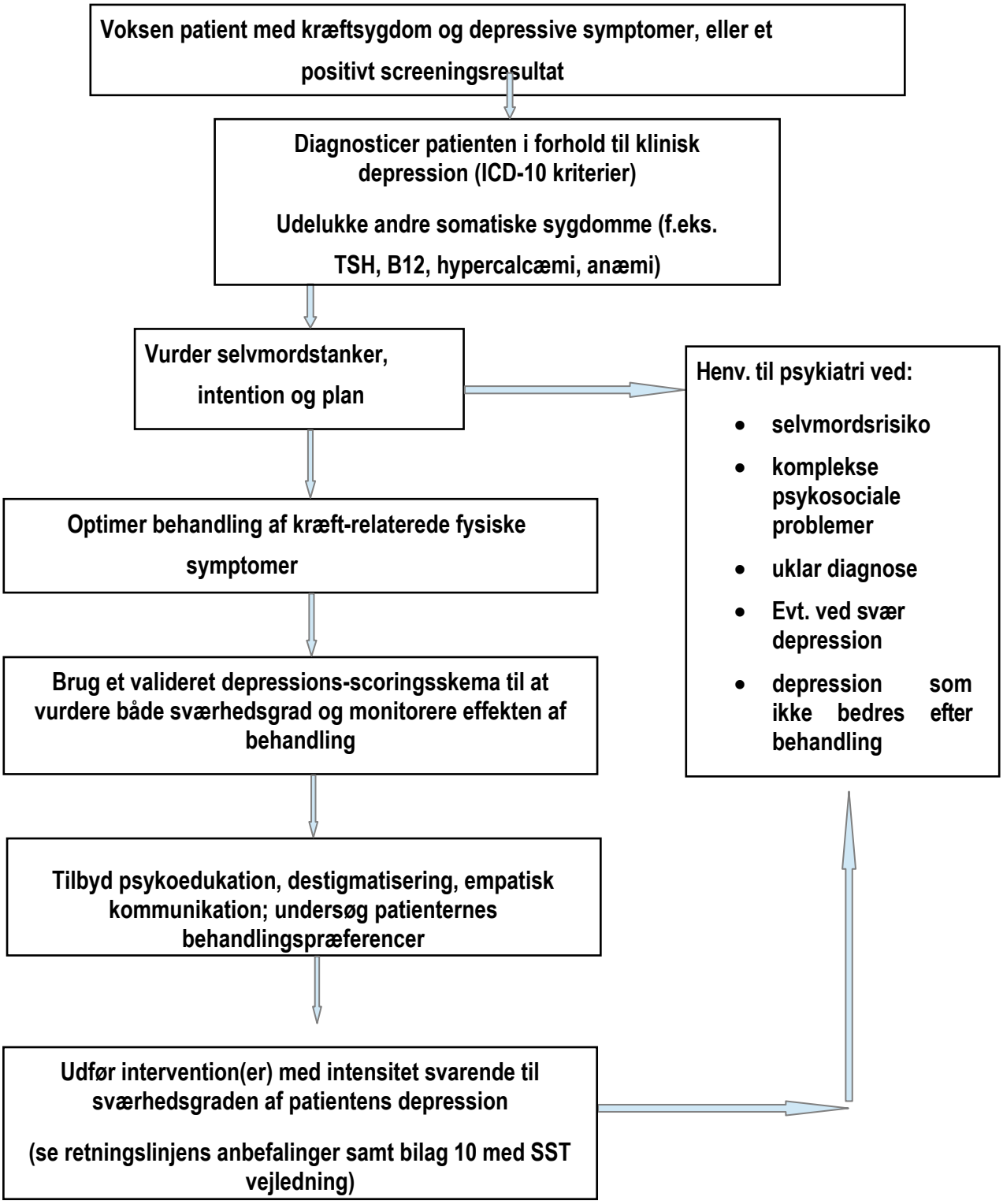
1. Depression skal diagnosticeres på baggrund af kriterierne i ICD-10.
2. **Uanset depressionens sværhedsgrad** skal alle patienter med depression tilbydes støttende samtaler eller samtaleterapi.
3. Ved **depression af lettere grad** er der som udgangspunkt ikke indikation for medicinsk behandling.
4. Ved **depression af moderat grad** kan der være indikation for medicinsk behandling. Hvis patientens symptomprofil tillader det, skal lægen afvente med medicinsk behandling og tilbyde patienten samtaleterapi i et par måneder. Hvis der er manglende bedring eller forværring i denne periode, vil der oftest være indikation for medicinsk behandling.
5. Ved **depression af svær grad** er der som hovedregel indikation for umiddelbar behandling med antidepressive lægemidler som tillæg til støttende samtaler eller samtaleterapi.
6. Hvis patienten har **stærke selvmordstanker**, er der indikation for medicinsk behandling uanset depressionens sværhedsgrad. Lægen skal også vurdere om patienten skal henvises til indlæggelse på psykiatrisk afdeling.
7. **Hvis der ikke er effekt af behandlingen** i løbet af 2-4 uger, skal lægen overveje om der er manglende compliance, om doseringen er optimal, og om diagnosen er rigtig. Herefter kan lægen overveje præparatskift. Lægen skal undgå længerevarende behandling uden effekt. Hvis 2-3 behandlingsforsøg har været uden tilstrækkelig virkning, skal lægen som udgangspunkt kontakte en speciallæge i psykiatri for at drøfte patientens videre behandling.
8. Den **initiale behandlingsfase** varer oftest 1-3 måneder og slutter, når patienten er i udtalt og stabil bedring (remission). Patienten anbefales at fortsætte vedligehodelsesbehandlingen i minimum 6 måneder efter remission, med samme præparat og i samme dosis.
   Patienter der har stor sandsynlighed for at udvikle ny depression anbefales at fortsætte behandlingen med antidepressiv medicin i minimum 2 år yderligere. Vurderes på baggrund af blandt andet antallet af tidligere depressioner, alvorligheden af disse og fysisk og psykisk komorbiditet.

Reference

Sundhedsstyrelsen 2014: Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler. https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=165423.

Bilag 11 - Flowchart til behandlingsforslag af depression

Udarbejdet på baggrund af CCO-retningslinjen (1).



Referencer

1. Cancer Care Ontario (CCO). Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gerin-Lajoie C, Green E, Katz MR, Keshavarz H, Sellick SM, and the Management of Depression in Patients with Cancer Expert Panel. The Management of Depression in Patients with Cancer: Guideline Recommendations. Report Date: May 11, 2015 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340750.

Bilag 12 – Tjeklister

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser	
Forfatter, titel: Dowlatabadi, M. M. m.fl.: The effectiveness of group positive psychotherapy on depression and happiness in breast cancer patients. Tidsskrift, år: Electronic Physician March 2016, Volume 8, Issue 3, Page 2175-2180	
Checkliste udfyldt af: Lisbeth Halager, Ditte Tang Johansen, Tina Harmer Lassen	
1. INTERN GYLDIGHED	
Evalueringskriterier	**I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?**
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af positiv psykoterapi på depression og velbefindende hos 42 patienter med brystkræft. Alle inkluderede patienter har en diagnosticeret mild til moderat klinisk depression.
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja.
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Ja, der var ingen forskel i grupperne i forhold til demografiske. Det er ikke beskrevet, om der er forskel i patienternes forbrug af psykofarmika.
1.4 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ikke beskrevet.
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Nej
1.6 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja, BDI-II og Oxford Happiness Inventory.
1.7 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Det er ikke velbeskrevet. Der er ikke nogen beskrivelse af, hvorvidt der er forskel i patienternes brug af psykofarmika.

1.8 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Af de 21der blev randomiseret til interventionen, var der 5, der ikke deltog i sluttesten. Af de 21 der blev randomiseret til kontrolgruppen, udgik 4 personer.
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen? (intention to treat analyse)	ja
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke aktuelt
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	Der er næsten lige stort outdrop i begge grupper 5 i interventionsgruppen, 4 i kontrolgruppen, tror ikke det har påvirket undersøgelsesresultatet. Det er en potentiel bias af resultaterne, hvis der har været forskel mellem grupperne i brugen af psykofarmaka.
2.3 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes Undersøgelsens ”intervention”?	Ja, formentlig.
2.4 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	Ja, patienterne har alle brystkræft.
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Positiv psykoterapi i 10 interventioner af 1½ times varighed.
3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Beck’s depression inventory (BDI-II) og Oxford happiness inventory (OHI)
3.3 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	103 patienter accepterede at deltage, men kun 42 blev udvalgt efter interview – 21 i interventionsgruppen og 21 i kontrolgruppen

3.4	Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Effekten er målt med BDI-test før og efter interventionen. Den gennemsnitlig BDI-score faldt fra baseline til opfølgning hos interventionsgruppen, men ikke i kontrolgruppen.
3.5	Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja p-værdier
3.6	Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Kvinder med brystkræft i alderen 25 – 50 år, diagnosen er stillet for mindst 3 måneder siden, og som var diagnosticeret med en mild til moderat depression (socre 14-28 på BDI-II)
3.7	Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	The Oncology Center i Kermanshah, Iran
3.8	Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1
3.9	Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	Randomisering og patienternes brug af psykofarmika er ikke velbeskrevet. Begge dele kan medføre risiko for bias af resultaterne. Samlet set et studie af meget lav metodisk kvalitet.

SfR Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel: Antidepressants for the treatment of depression in people

with cancer (Review)

Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M

Tidsskrift, år: The Cochrane Library

2015, Issue 6

Checkliste udfyldt af: Lise Pedersen, Mark Rogers og Tina Harmer Lassen

1. INTERN TROVÆRDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.11 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	ja
1.12 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	Ja, systematisk litteratursøgning
1.13 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	ja
1.14 Var undersøgelsernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	ja
1.15 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	Ja, effekt og accept af behandlingen
1.16 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne	ja
1.17 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	ja

2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN	
2.5 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? *Anfør ++, + eller ÷.*	++
2.6 Hvis bedømt som + eller ÷, påvirker bias undersøgelsesresultatet? (pos. el. negativ retning)	
2.7 Er analysens resultat direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	ja
3. BESKRIVELSE AF STUDIET	
3.10 Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? *(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), kohorte, Case-kontrol undersøgelser).*	RCT'er
3.11 Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?	Antidepressiva: • non-selective monoamine reuptake inhibitors, such as amitriptyline, desipramine, imipramine, imipramine oxide, nortriptyline, clomipramine, dosulepin, doxepin, opipramol, trimipramine, lofepramine, dibenzepin, protriptyline, iprindole, melitracen, butriptyline, amoxapine, dimetacrine, amineptine, maprotiline, quinupramine; • selective serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline, alaproclate, etoperidone, zimeldine; • monoamine oxidase A inhibitors, such as moclobemide, toloxatone; • non-selective monoamine oxidase inhibitors, such as isocarboxazid, nialamide, phenelzine, tranylcypromine, iproniazide, iproclozide; • any newer antidepressant and any other non-conventional

	antidepressive agents, such as mianserin, trazodone, nefazodone, mirtazapine, bupropion, venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, reboxetine, agomelatine, milnacipran, oxitriptan, tryptophan, nomifensine, minaprine, bifemelane, viloxazine, oxaflozane, medifoxamine, tianeptine, pivagabine, gepirone, vilazodone, Hyperici herba.
3.12 Hvilke resultater (outcome) er anført? *(fx gavnlige, skadelige).*	Effekt på depression som et kontinuert outcome - Tidlig respons: 1-4 uger - Akut fase behandlingsrespons: 6-12 uger - Follow up response: efter 12 uger Effekt som et dikotomt outcome Social tilpasning Sundhedsrelateret livskvalitet Accept (dropouts)
3.13 Er der anført statistiske mål for usikkerheden? (fx odds ratio?)	Ja, konfidensintervaller og p-værdier Endvidere foretaget metaanalyser.
3.14 Er potentielle confoundre taget i betragtning? *(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).*	Nej, men kun RCT-studier inddraget.
3.15 Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? *(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).*	Kræftpatienter med depression/ depressive symptomer

3.16 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? *(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).*	Blandet.
4. GENERELLE KOMMENTARER	

SfR Checkliste 2: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel:
Donald R Sullivan, Solange Mongoue-Tchokote, Motomi Mori, Elizabeth Goy, Linda Ganzini

Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Methylphenidate for the Treatment of Depression in SSRI-Treated Cancer Patients Receiving Palliative Care

Tidsskrift, år: Psycho-Oncology 2016

Checkliste udfyldt af: Mark Rogers, Lise Pedersen og Tina Harmer Lassen.

1. INTERN GYLDIGHED

Evalueringskriterier	I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?
1.18 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	Ja, at undersøge effekten af methylphenidate til behandling af depression hos patienter med fremskreden cancer.
1.19 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	Ja
1.20 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	Der er en større andel i placebogruppen, der modtager livsforlængende behandling, og der er flere mænd end kvinder i placebogruppen. Ellers sammenlignelige grupper.
1.21 Var randomiseringen (allokeringen) skjult?	Ja
1.22 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet?	Studiet angives til at være dobbeltblindet.
1.23 Er alle relevante slutresultater (outcome) målt standardiseret, gyldigt og pålideligt?	Ja
1.24 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	Ja

1.25 Hvor stor en del af de personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne? (dropout)	Der blev rekrutteret 47 patienter, men 15 patienter blev ekskluderet før randomisering. De 32 randomiserede patienter indgik i analyserne (intention-to-treat). Der var dog hhv 6 patienter i methylphenidat-gruppen og 4 patienter i placebo, som udgik undervejs i studiet.
1.26 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?(intention to treat analyse)	Ja
1.27 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	Ikke relevant.
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.8 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? Anfør ++, + eller ÷.	+
2.9 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	At der ikke bliver fundet en signifikant effekt af methylphenidate til behandling af depression kan i høj grad skyldes, at studiepopulationen er for lille. Der er et stort positivt respons i begge grupper, hvilket kan skyldes at begge grupper modtager SSRI'er, og begge grupper modtager også hjemmebesøg af en psykolog. Dette kan vanskeliggøre at finde en selvstændig effekt af methylphenidate. Endvidere en forholdsvis lav dosis af methylphenidate.
2.10 Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?	Af ovenstående årsager er det uklart.

2.11 Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på referenceprogrammets patientmålgruppe?	ja
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.17 Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?	Methylphenidate 5 mg to gange dagligt i tre dage, og derefter 10 mg to gange dagligt i resten af studietidien.
3.18 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)	Montgomery-Asberg Deression Rating Scale. Outcome-målet er en reduktion på 50% ved dag 18.
3.19 Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (totalt og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).	32 blev randomiseret. 15 i methylphenidategrupppen og 17 i placebo-gruppen.
3.20 Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	Montgomery-Asberg Deression Rating Scale. Outcome-målet er en reduktion på 50% ved dag 18. Der var en positiv trend til fordel for methylphenidat, men der var ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
3.21 Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller)	Ja
3.22 Hvad karakteriserer deltagerne (populationen)? (fx køn, alder, sygdomsprævalens).	Patienter med fremskreden cancer.
3.23 Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? (fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).	Hospice og ambulante cancer-patienter.
3.24 Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?	1

3.25 Er der rejst nogle specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? (Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).	

Bilag 13 - Evidenstabeller

DMCG-PAL	Behandling af klinisk depression – hos patienter ≥ 18 år med en kræftsygdom version 1.1							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Psykologiske interventioner								
Blanco et al.	2019	RCT	1C*	3 grupper ligeligt randomiseret til IPT, PST eller BSP.	Der sammenlignes med baselinemål., samt de tre interventioner sammenlignes.	134 kvinder med brystcancer og MDD diagnosticeret ud for DSM-IV.	En markant forbedring i depressive symptomer i alle grupper målt ud fra Hamilton Depression Scale fra baseline til 12 uger.	Der fandtes ingen signifikant forskel de tre interventioner imellem. 50% af populationen var spansktalende, ligesom ca. 50% af populationen var arbejdsløse, handicappede eller modtog offentlig bistand. Der var et stort frafald på mellem 37-52 % i de tre grupper.
Serfaty et al.	2020	RCT	1C*	TAU + CBT.	TAU.	230 deltagere med fremskreden cancer og depression målt ved PHQ-2 og diagnosticeret ud fra DSM-IV.	Der fandtes ingen effekt af CBT sammenlignet med TAU.	Det antydes at CBT kan være gavnlig for personer, der er enker, separerede eller skilte. Da disse faktorer fandtes at være moderatorer for effekten af CBT. 2/3 af populationen var kvinder, og kun 64% af de randomiserede modtag CBT.

						185 deltagere færdiggjorde sidste follow-up.		
Sheikhzadeh et al.	2021	RCT	1C*.	MBCT or CBT. 8 ugentlige sessions af 90 min.	WLG.	60 personer med cancer, og moderat depression målt med BDI.	Der fandtes ingen forskel på effekten af MBCT og CBT, men der var en signifikant forskel mellem både MBCT og CBT og WLG.	Der kan ud fra resultaterne ikke fremhæves en intervention fremfor en anden. Dog fandtes der en signifikant effekt af både MBCT og CBT. Studiepopulationen var relativt lille, og studiet er fra Iran, hvorfor det må overvejes om resultaterne kan overføres direkte til dansk kontekst. Der blev foretaget en præ- og posttest.
Zahedian et al.	2021	RCT	1C*	8 ugentlige sessions med metakognitiv terapi.	TAU.	24 iranske kvinder med brystcancer, og mild til moderat depression målt ved BDI.	Ingen signifikant forskel på depressionscore de to grupper imellem.	Meget lille studiepopulation. Kun 24 iranske kvinder. Det kan være svært at generalisere.
Farmakologiske interventioner								
Ingen ny litteratur fundet.								
CC interventioner								
Ingen ny litteratur fundet.								

Behandling af klinisk depression – hos patienter ≥ 18 år med en kræftsygdom version 1.0.

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
Dowlatabadi et al.	2016	RCT	+	Brystkræftpatiente r med let til moderet depression	Positiv psykoterapi en gang ugentligt i 10 uger. Hver session varede 1½ time.	Signifikant reduktion i depression blandt interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (p<0,001)	Samlet set et studie af meget lav metodisk kvalitet. Mangelfuld beskrivelse af randomisering og årsager til dropout, og der er ikke redegjort for forbrug af psykofarmika i de to grupper.
Ostuzzi et al.	2015	Systematisk Cochrane-review	++	Kræftpatienter med depression/ depressive symptomer	Antidepressiva	Metaanalyserne viste ingen statistisk signifikant effekt efter 6-12 uger med anti-depressiva versus placebo (Std. Mean Difference -0,45 [-1,01; 0,11]), hvor seks af studierne var inkluderet. Ved opdeling på præparattype blev ligeledes fundet, at der ikke var statistisk signifikant forskel i samlet effekt efter 6-12 uger af såvel SSRI versus placebo (4 studier) som ved tricycliske antidepressiva (1 studie), mens ”andre antidepressiva” (1 studie) viste en signikant lindrende effekt af mianserin versus placebo. Blandt de studier, der undersøgte et antidepressivt middel versus et andet antidepressivt middel (3 studier), var der ingen af de enkelte studier, der	

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultater (outcome)	Kommentarer
						fandt en statistisk signifikant effekt, og i den samlede analyse, blev der heller ikke fundet en statistisk signifikant forskel i effekt efter 6-12 ugers behandling med SSRI versus tricycliske antidepressiva (Std. Mean Difference -0,08 [-0,34; 0,18]) (3 studier). Der blev heller ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem antidepressiva og placebo ved effekt opgjort efter en til fire uger (fire studier).	
Sullivan et al.	2016	RCT	+	Patienter med fremskreden cancer	Methylphenidate vs placebo	Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne.	

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.