

2017



Effekter av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer

En systematisk oversikt

Utgitt av	Folkehelseinstituttet, avdeling for kunnskapsoppsummering
Tittel	Effekter av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer: en systematisk oversikt
English title	Effects of psychological therapies compared to antidepressant medication alone, or in combination with psychological therapies for depression in children and adolescents: a systematic review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Therese Kristine Dalsbø, <i>Seniorrådgiver</i> Johan Siqveland, <i>Seniorforsker</i> Kristin Thuve Dahm, <i>Seniorrådgiver</i> Liv Merete Reinar, <i>Seksjonsleder</i>
ISBN	978-82-8082-814-9
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	29 (38 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Emneord(MeSH)	child, youth, adolescents, psychological therapy, antidepressant
Sitering	Dalsbø TK, Siqveland J, Dahm KT, Reinar LM. Effekter av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer: en systematisk oversikt [Effects of psychological therapies compared to antidepressant medication alone, or in combination with psychological therapies for depression in children and adolescents: a systematic review] Rapport –2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.
Forsidebilde	Colourbox.com

INNHold	
HOVEDBUdSKAP	4
SAMMENDRAG	5
Innledning	5
Metode	5
Resultat	6
Diskusjon	7
Konklusjon	7
KEY MESSAGES	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
Background	9
FORORD	12
INNLEDNING	13
Problemstilling	14
METODE	15
Inklusjonskriterier	15
Litteratursøking	15
Artikkelutvelging	15
Dataauthenting	15
Bedømmelse av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier	16
Vurdering tillit til dokumentasjonen	16
RESULTATER	17
Resultater av litteratursøket	17
Beskrivelse av inkluderte enkeltstudier	18
Mer om studiene	18
Deltagerne	19
Tiltakene	19
Risiko for systematiske skjevheter (risk of bias)	19
Analyser	19
Effekter	20
Effekt av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter	20
Effekt av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi	22
DISKUSJON	24
Hovedfunn	24
Behov for videre forskning	24
KONKLUSJON	26

REFERANSER	27
VEDLEGG	29
Vedlegg 1. Søkestrategi	29
Vedlegg 2. Ekskluderte referanser	32
Vedlegg 3. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	33
Vedlegg 4. Forest plot	35
Vedlegg 5. GRADEProfil: Psykoterapi sammenlignet med antidepressiva	36
Vedlegg 6. GRADEProfil: Psykoterapi kombinert med antidepressiva sammenlignet med psykoterapi	37

Hovedbudskap

Én av 20 norske barn og unge har så alvorlige depressive symptomer at de kan få diagnosen depresjon. Psykologisk terapi har vært førstevalget, men også antidepressive medikamenter brukes i behandling av barn og unge.

Helsedirektoratet ba Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet om en oppdatering av en Cochrane-oversikt publisert i 2014. Vi er bedt om å oppdatere to analyser: For barn og unge med depresjonssymptomer eller depresjon, hva er effekten av psykologisk terapi sammenlignet med:

- antidepressive medikamenter alene,
- antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi?

Vi inkluderte tre randomiserte kontrollerte studier med til sammen 481 barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer. Det er en studie mer enn Cochrane-oversikten hadde.

Vi fant ingen sikre forskjeller i symptomer på depresjon eller på andre utfallsmål når vi sammenligner effekten av psykologisk terapi med antidepressive medikamenter alene eller antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi.

Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen, og kan ikke si noe sikkert om hva som er den mest effektive behandlingsformen.

Tittel:

Effekter av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer: en systematisk oversikt

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

Vi har ikke sett på etikk eller helseøkonomi i denne rapporten

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet, avdeling psykisk helsevern og rus

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet september 2016.

Eksterne fagfeller:

Jin Marthe Øvereide, seniorrådgiver/psykologspesialist, Helsedirektoratet

Sammendrag

Innledning

I følge Folkehelseinstituttet har til enhver tid én av 20 norske barn og unge så alvorlige depressive symptomer at de kan diagnostiseres med depresjon. Depresjon kan gi økt risiko for rusmisbruk og selvskading. Symptomene på depresjon varierer, men kan være vedvarende følelse av nedstemthet, verdiløshet, selvmordstanker, manglende livsglede eller manglende energi.

Psykologisk terapi er gjerne førstevalget i behandlingen av barn og unge med depresjonssymptomer eller depresjon. I en nylig publisert systematisk oversikt ble det ikke funnet klar dokumentasjon for at psykologisk terapi, blant annet kognitiv atferdsterapi hadde effekt for barn under 12 år med depresjon. Det tilbys flere terapiformer som for eksempel kognitiv atferdsterapi, mentaliseringsbasert terapi, adferdsterapi, interpersonlig terapi, løsningsfokuseret terapi og psykoedukativ terapi. Antidepressive medikamenter tilbys også til barn og unge. I de senere årene har selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressive medikamenter blitt brukt i behandling av depresjon hos noen barn og unge. Totalt bruker omtrent to av 100 barn og unge (opp til 19 år) antidepressiva. I en nylig publisert nettverksmetaanalyse om effekt av flere ulike antidepressive medikamenter for barn med depresjon konkluderes det med at fluoxetin trolig har best effekt.

Vi er bedt om å oppdatere analyser for to spørsmål fra en Cochrane-oversikt publisert i 2014 om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon. Cochrane-oversikten hadde inkludert to studier om disse to analysene.

Metode

Vi brukte søkestrategien fra Cochrane-forfatterne og søkte i september 2016 i CENTRAL. Vi søkte etter randomiserte kontrollerte studier publisert fra og med 2013. Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Populasjon: Barn med depresjon

Tiltak: Psykologisk terapi

Sammenligning: Antidepressive medikamenter alene, eller antidepressive medikamenter kombinert med psykologisk terapi

Utfall: Depresjon, remisjon, frafall, selvmordstanker og fungering.

To forfattere gikk, uavhengig av hverandre, gjennom titler og sammendrag. De samme to personene vurderte artiklene i fulltekst med tanke på inklusjon eller eksklusjon. En prosjektmedarbeider trakk ut data fra de inkluderte artiklene og en annen sjekket tallene. Der data kunne slås sammen med eksisterende metaanalyser gjorde vi det med samme metode som Cochrane-forfatterne. Vi baserte oss på Cochrane-oversikten når det gjaldt å vurdere risikoen for systematiske feil for allerede inkluderte studier og gjorde ny vurdering av nye studier. Vi har brukt Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å vurdere tilliten til dokumentasjonen for utfallene.

Resultat

Vi gikk gjennom 866 referanser etter søk. Vi leste ti artikler i fulltekst. Ni av disse ble ekskludert fordi de enten var protokoll til pågående studier, eller de studerte voksne, eller det var ikke randomiserte kontrollerte studier. Våre funn baserer seg på tre studier fra Romania, USA og Australia med totalt 481 barn mellom 11 og 18 år. Studiene var publisert i 2004, 2006 og 2015. De to eldste studiene var mer i Cochrane-oversikten, mens studien fra 2015 er ny.

Barn som var suicidale ble ekskludert, og de aller fleste deltagerne hadde også andre psykiatriske diagnoser som angstlidelser. De tre inkluderte studiene undersøkte effekten av kognitiv atferdsterapi. Barna i Romania og Australia fikk sertralin, mens i USA fikk de fluoxetin. Den rumenske studien har bare målt utfall ved behandlingsslutt. De andre hadde oppfølgingsdata for opptil ett år etter behandlingen.

For spørsmålet om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter på depresjon var gjennomsnittlig depresjonssymptomer 0,5 høyere i gruppen som fikk psykologisk terapi (fra 2,74 lavere til 3,74 høyere målt på Reynolds Adolescent Depression Scale som går fra 30 til 120) målt 12 måneder etter behandling og 0,16 standardavvik høyere målt rett etter behandling (fra 0,35 lavere til 0,68 høyere). For frafall fra behandling var odds ratio 0,83 (fra 0,38 til 1,79) målt ved behandlingsslutt og 1,17 (0,63-2,19) 6-9 måneder etter behandling. Selvmordstanker var målt med suicidal ideation questionnaire Junior High School version. Gjennomsnittlig selvmordstanker (suicidal ideation) var 2,5 lavere (fra 5,09 lavere til 0,09 høyere) etter 12 måneder i gruppen som fikk psykologisk terapi.

For spørsmålet om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi var gjennomsnittlig depresjonssymptomer 3,1 lavere målt på Reynolds Adolescent Depression Scale som går fra 30 til 120 (fra 6,38 lavere til 0,18 høyere) for gruppen som fikk kombinasjonen psykologisk terapi og antidepressiva og 0,16 standardavvik lavere målt rett etter behandling (fra 0,97 lavere til 0,64 høyere). For frafall fra behandling var odds ratio 0,96 (95 % konfidensintervall 0,27 til 3,41) målt ved behandlingsslutt og 0,75 (0,40-1,42) 6-9 måneder etter behandling. Når det gjaldt suicidale tanker var gjennomsnittlig selvmordstanker

0,9 høyere (fra 1,37 lavere til 3,17 høyere) etter 12 måneder i gruppen som fikk psykologisk terapi kombinert med antidepressiva.

Alle studiene hadde høy risiko for systematiske feil, hovedsakelig på grunn av manglende blinding av deltagere, helsepersonell og utfallsmåler. Alle studiene hadde for få deltagere med for å så sikre resultater. Vi har også svært liten tillit til resultatene blant annet fordi alle effektestimaterne er usikre med brede konfidensintervaller.

Diskusjon

Vi fant tre studier som hadde vurdert effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressiva alene eller kombinert med psykologisk terapi. Studien har sammenlignet aktive behandlingsformer. Vi fant ingen forskjell mellom de ulike former for terapier og det er vanskelig å si hva som er mest virksomt av de ulike terapier eller kombinasjoner av disse. En begrensning er at vi fant få studier med få deltagere og selv når vi har slått studiene sammen i metaanalyser har vi stor usikkerhet rundt effektestimaterne.

Forskningen må ha lang nok oppfølgingstid for å kunne avdekke om deltagerne blir bedre på lang sikt. Det var kun to av de tre studiene som hadde målt forskjell i effekter over tid. Det vil være vanskelig å avdekke forbedring når studien kun måler effekten rett etter et 16 ukers behandlingsopplegg.

For å oppdatere to spørsmål fra Cochrane-oversikten søkte vi etter nyere randomiserte studier. Den studien vi fant var publisert i 2015, men inkluderte barn i 2007. Det er for tiden pågående studier, så det er mulig at vi i framtiden kan trekke sikrere konklusjoner.

Konklusjon

Med utgangspunkt i tre randomiserte kontrollerte studier hvor totalt 481 barn mellom 11 og 18 år deltok, kan vi ikke si noe sikkert om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer.

Key messages

One in 20 Norwegian children may have such severe depressive symptoms that they can be diagnosed with depression. Psychological therapy has been the first choice of treatment, but recently antidepressant medications are more frequently used in the treatment of depression in children.

The Norwegian Directorate of Health asked the Knowledge Centre in the Norwegian Institute of Public Health, Knowledge Centre for an update of a Cochrane review published in 2014. We were asked to update two questions: For children and adolescents with depressive symptoms or depression what is the effect of psychological therapy compared with:

- antidepressants alone,
- antidepressants in combination with psychological therapy?

We included three randomized controlled trials with a total of 481 children and adolescents with depression or depression symptoms.

We found no differences in symptoms of depression or other outcomes when comparing the effectiveness of psychological therapy with antidepressants alone or antidepressant medications in combination with psychological therapy.

We have very little confidence in the documentation and cannot say for certain which the most effective form of treatment is.

Title:

Effects of psychological therapies compared to antidepressant medication alone, or in combination with psychological therapies for depression in children and adolescents: a systematic review

Type of publication:**Systematic review**

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Doesn't answer everything:

This report does not include an ethical or health economical appraisal

Publisher:

Norwegian Institute of Public Health

Updated:

Last search for studies:
September, 2016.

Peer review:

Jin Marthe Øvereide, senior adviser / psychologist, Directorate for Health

Executive summary (English)

Background

According to the Norwegian Institute of Public Health, at any given time, one in 20 Norwegian children have so severe depressive symptoms that they could be diagnosed with depression. Depression may increase the risk of substance abuse and self-harm. The symptoms of depression vary, but can be a persistent feeling of sadness, worthlessness, suicidal thoughts, lack of joy or lack of energy.

Psychological therapy is usually the first choice in the treatment of children and adolescents with depressive symptoms or depression. A recently published systematic review found no clear evidence that psychological therapies, including cognitive behavioral therapy, was effective for children under 12 years with depression. There are several therapies such as cognitive behavioral therapy, mentalization based therapy, behavior therapy, interpersonal therapy, solution-focused therapy and psychoeducational therapy. Antidepressant drugs are also offered to children and youth. In recent years, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other newer antidepressants have been used in the treatment of depression in some children and adolescents. Two of 100 children and adolescents (under 19 years) use antidepressants. A recently published network meta-analysis on the effects of several different antidepressants concluded that fluoxetine probably has the best effect.

We were asked to update the analyses for two questions from a previously Cochrane-review published in 2014 about the effectiveness of psychological therapy compared with antidepressants alone or in combination with psychological therapy for children and adolescents with depression.

Method

We used the search strategy of the Cochrane authors and searched the CENTRAL database in September 2016. We searched for randomized controlled trials from 2013 to 2016. We had the following inclusion criteria:

Population: Children with depression

Action: Psychological therapy

Comparison: Antidepressant drugs alone, or antidepressant medications combined with psychological therapy

Outcome: Depression, remission, drop out, suicidal thoughts and functioning.

Result

We went through 866 titles and abstracts from the database search. We read ten articles in full text. Nine of these were excluded because they were either protocol to an ongoing study, or they studied adults, or it was not a randomized controlled trial.

Our findings are based on three studies from Romania, USA and Australia with a total of 481 children with depression between 11 and 18 years. The studies were published in 2004, 2006 and 2015. Children who were suicidal were excluded, however most children also had other psychiatric diagnoses such as anxiety disorders. The three included studies examined the effects of cognitive behavioral therapy. The children in Romania and Australia received sertraline, whereas in the US they received fluoxetine. The Romanian study only measured the outcomes at end of treatment with no long-term follow-up. The other trials had follow-up data for up to one year after treatment.

Regarding the effect of psychological therapy compared with antidepressant medications for depression, the average depression symptoms was 0.5 higher in the group receiving psychological therapy (from 2.74 lower to 3.74 higher measured at Reynolds Adolescent Depression Scale that goes from 30 to 120) measured 12 months after treatment and 0.16 standard deviations higher measured immediately after treatment (from 0.35 lower to 0.68 higher). For dropout from treatment, the odds ratio was 0.83 (from 0.38 to 1.79) measured at end of treatment and 1.17 (0.63 to 2.19) 6-9 months after treatment. Regarding suicidal ideation (measured with suicidal ideation questionnaire Junior High School version) the average suicidal ideation was 2.5 lower (from 5.09 lower to 0.09 higher) after 12 months in the group receiving psychological therapy.

Regarding the effect of psychological therapy compared with antidepressant medications in combination with psychological therapy, the mean depression symptom was 3.1 lower measured at Reynolds Adolescent Depression Scale that goes from 30 to 120 (from 6.38 lower to 0.18 higher) for the group receiving the combination of psychological therapy and antidepressants, and 0.16 standard deviations lower measured immediately after treatment (from 0.97 lower to 0.64 higher). For dropout from treatment, the odds ratio was 0.96 (95% confidence interval 0.27 to 3.41) measured at end of treatment and 0.75 (0.40 to 1.42) 6-9 months after treatment. Regarding the suicidal thoughts the average suicidal ideation was 0.9 higher (from 1.37 lower to 3.17 higher) (measured with suicidal ideation questionnaire Junior High School version) after 12 months in the group receiving psychological therapy combined with antidepressants.

All trials had high risk of bias, mainly due to lack of blinding of participants, healthcare providers and those assessing the outcomes. All the studies included too few children to establish certainty in the effect estimates. We also have very little confidence in the results, partly because all effect estimates are uncertain with wide confidence intervals.

Discussion

We found three studies that had assessed the impact of psychological therapy compared with antidepressants alone or in combination with psychological therapy. The

studies have compared active treatments. We found no differences between the various forms of therapies and it is difficult to say what is the most effective of the various therapies or combinations thereof. One limitation is that we found few studies with few participants and even when we merged the studies together in meta-analyses we have uncertainty about the overall effect estimates.

Research must have long enough follow-up time to determine whether participants will be better in the long term. Only two of the three studies had measured differences in effects over time. It will be difficult to detect improvement when one study only measures the effect right after 16 weeks of treatment.

In our update of the two questions from the Cochrane review, we searched for new randomized controlled trials. The available Cochrane-review had two included trials. The study we found was published in 2015, but included children in 2007. There are ongoing studies so it is possible that in future reviews, we can draw more certain conclusions.

Conclusion

With data from three randomized controlled trials in which a total of 481 children between 11 and 18 years participated, we cannot say anything definitely about the effect of psychological therapy compared with antidepressants alone or antidepressant medications in combination with psychological therapy for children and adolescents with depression or depression symptoms.

Forord

Avdeling psykisk helsevern og rus i Helsedirektoratet har bedt om en oppdatering av to analyser fra en Cochrane-oversikt av Cox og medarbeidere publisert i 2014 om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon (1). Denne systematiske oversikten skal først og fremst benyttes i Helsedirektoratets videre arbeid med å eventuelt gi råd eller anbefalinger. Formulering av problemstilling ble utarbeidet i samarbeid mellom Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret i Folkehelseinstituttet 23. september 2016. Vi vil dele våre funn med Cox og medarbeidere.

Helsedirektoratet har i sitt arbeid med å effektivisere produksjon av retningslinjer igangsatt en prosess for prioritering av retningslinjer som både inkluderer mer spissede spørsmål og en prioritering av hvilke anbefalinger som skal inkluderes.

I samarbeid med Kunnskapscenteret er det i tillegg igangsatt en egen prosess for å kunne få raskere tilgang på relevante og oppdaterte systematiske oversikter. Det er enighet om at spørsmålene skal være spissede og spesifikke. Vi skriver ikke omfattende innledningskapittel, diskusjonskapittel og lager ikke omfattende definisjonslister. Arbeidet med å gi implikasjoner for praksis overlates til Helsedirektoratet og arbeidsgruppen for retningslinjen. Det er også avtalt at retningslinjenes fagekspert benyttes som eksterne fagfeller for de systematiske oversiktene.

Takk til Jin Marthe Øvereide i Helsedirektoratet for kommentarer. Takk til Knut Forr Børtnes og Rebecca Bruu Carver for språklige innspill på sammendrag og den engelske oversettelsen.

Alle forfattere og fagfeller har signert skjema for habilitet og alle erklærer at de ikke har interessekonflikter i dette prosjektet.

Signe Flottorp
avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
seksjonsleder

Therese Kristine Dalsbø
prosjektleder

Innledning

I følge Folkehelseinstituttet har til enhver tid én av 20 norske barn og unge så alvorlige depressive symptomer at de kan diagnostiseres med depresjon. Barn og unge med symptomer på depresjon kan få problemer i relasjon til familie og venner, og med hvordan de fungerer sosialt i barnehagen eller på skolen. Det hevdes at depresjon kan gi økt risiko for rusmisbruk, selvskading og selvmord. Symptomene på depresjon varierer, men kan inkludere en vedvarende følelse av nedstemthet, verdiløshet, selvmordstanker, manglende livsglede eller manglende energi (2).

Psykologisk terapi har vært førstevalget i behandling av depresjon. En systematisk oversikt fra 2007 konkluderte med at for barn og unge i aldersgruppen 12 til 18 år var korttidseffekten av psykoterapi stor sammenlignet med å stå på venteliste (3). I en nylig publisert systematisk oversikt ble det ikke funnet klar dokumentasjon for at psykologisk terapi, blant annet kognitiv atferdsterapi, psykodynamisk terapi eller familieterapi sammenlignet med ingen behandling hadde effekt for barn under 13 år med depresjon (4). Det finnes flere psykologiske terapiformer i bruk, slik som mentaliseringsbasert terapi, adferdsterapi, interpersonlig terapi, løsningsfokusert terapi, psykoedukativ terapi. Psykologiske tiltak, som kognitiv atferdsterapi og interpersonlig terapi, forebygger trolig depresjon hos barn og unge, og den forebyggende effekten er trolig størst hos barn og unge med økt risiko for å få depresjon (5).

Antidepressive medikamenter ble introdusert på 1960-tallet og har siden vært en del av behandlingstilbudet til noen barn og unge med depresjon. Trisykliske antidepressiva, som imipramin og amitriptyline, kom først og omtales også som førstegenerasjons antidepressive medikamenter. Utover 1990-tallet kom annengenerasjons antidepressiva, kalt selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI). Deretter har tredjegerasjons antidepressive medikamenter blitt utviklet. Disse er kjent som selektive norepinefrin-reopptakshemmere, (SNRI), eller bare norepinefrin-reopptakshemmere, (NRI), norepinefrin dopamin-reopptakshemmere, (NDRI), norepinefrin dopamin disinhibitors (NDDI) og tetracykliske antidepressiva (TeCA).

I de senere årene har SSRI og andre nyere antidepressive medikamenter blitt brukt i behandling av depresjon hos noen barn og unge. Reseptregisteret viser at bruken av antidepressive medikamenter hos barn og unge (0-19 år) har økt fra 4600 brukere i 2004 til 6300 brukere i 2012 i Norge. Totalt bruker omtrent to av 100 barn og unge (opp til 19 år) antidepressiva. Det er escitalopram, sertralin og fluoxetin som er de mest brukte legemidlene i denne gruppen. Det finnes mye oppsummert forskning og flere retningslinjer på dette fagfeltet (3). I en nylig publisert nettverksmetaanalyse om

effekt av alle ulike antidepressive medikamenter konkluderes det med at fluoxetin trolig har best effekt hos barn og unge (6). Felleskatalogen (<http://felleskatalogen.no/medisin>) har oppdatert informasjon om alle legemidler som brukes i Norge og beskriver både sertralin og fluoxetin. Sertralin er også kjent under markedsføringsnavnet Zoloft brukes for flere indikasjoner som depressive episoder, forebygging av tilbakefall av nye depressive episoder, panikk lidelse, tvangslidelse, sosial angstlidelse og posttraumatisk stresslidelse hos voksne samt hos barn og ungdom i alderen 6-17 år. Fluoxetin er mest kjent som Prozac, eller Fontex, og brukes for flere indikasjoner som depresjon, korttidsbehandling av bulimia nervosa, tvangslidelser for voksne og barn og ungdom ≥ 8 år.

En Cochrane-oversikt fra 2014 med to inkluderte studier, konkludert med at det var svært begrenset dokumentasjon om den relative effekten mellom psykologisk terapi, antidepressive medikamenter og kombinasjonen av disse. Flere randomiserte kontrollerte studier var nødvendig for å trekke sikre konklusjoner (1).

Problemstilling

Vi skal oppdatere to av sammenligningene hentet fra en Cochrane-oversikt (1). Denne kunnskapsoversikten har analysert effektene av psykologisk terapi sammenlignet med

- antidepressive medikamenter alene, eller
 - antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi
- for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer.

Effekter skal være målt på et eller flere av følgende utfall:

- remisjon (andel som oppnår å bli frisk),
- frafall fra behandling,
- suicidalitet (selvmordstanker (suicidal ideation) eller handlinger),
- depresjon (målt som symptomer og diagnose) og
- fungering (i dagliglivet)

Metode

Vi har oppdatert to av sammenligningene i en Cochrane-oversikt av Cox og medarbeidere fra 2014 (1). Denne Cochrane-oversikten var identifisert av Helsedirektoratet.

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Barn med depresjon
Tiltak:	Psykologisk terapi
Sammenligning:	Antidepressive medikamenter alene, eller antidepressive medikamenter kombinert med psykologisk terapi
Utfall:	Depresjon, remisjon, frafall, suicidale tanker og fungering
Studiedesign:	Randomiserte kontrollerte studier

Litteratursøking

Databasesøk: Vi benyttet søkestrategien fra Cochrane-forfatterne (1) og søkte i Cochrane-databasen CENTRAL etter studier publisert i databasen fra 2013.

Artikkelutvelging

To forfatter gikk, uavhengig av hverandre, gjennom titler og sammendrag. Dersom minst én mente at referansen kunne være aktuell, gikk den videre til fulltekstvurdering. De samme to personene vurderte artiklene i fulltekst uavhengig av hverandre med tanke på inklusjon eller eksklusjon. Dersom det var uenighet ba vi prosjektansvarlig om å avgjøre. Det ble ikke nødvendig i dette prosjektet.

Dataauthenting

En prosjektmedarbeider hentet data ut fra de inkluderte artiklene og en annen sjekket informasjonen for å se at alle relevant data var hentet ut og presentert korrekt. Der data kunne slås sammen med eksisterende metaanalyser gjorde vi det med samme metode som Cochrane-forfatterne. Vi brukte Review Manager 5 (RevMan 2011) og kalkulerte odds ratios (ORs) med 95 % konfidensinterval (KI) for dikotome utfall som for eksempel remisjon og frafall. Kontinuerlige utfall målt på en rekke ulike skalaer ble slått

sammen med standardised mean difference (SMD) med 95 % KI. I enkelte tilfeller der den samme skalaen ble brukt målte vi effekten med mean difference (MD).

Bedømmelse av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier

Vi har ikke vurdert risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier som var inkludert i Cochrane-oversikten, men gjengir vurderingene som ble gjort i oversikten. Vi har vurdert enkeltstudier som ikke var med i Cochrane-oversikten på samme måte som Cochrane-forfatterne (1).

Vurdering tillit til dokumentasjonen

Vi har brukt Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (7) for å vurdere tilliten til dokumentasjonen for utfallene.

Tabell 1. Kategorier av tillit til dokumentasjonen etter GRADE

Høy ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels ⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Liten ⊕⊕⊖⊖	Vi har liten tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært liten ⊕⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

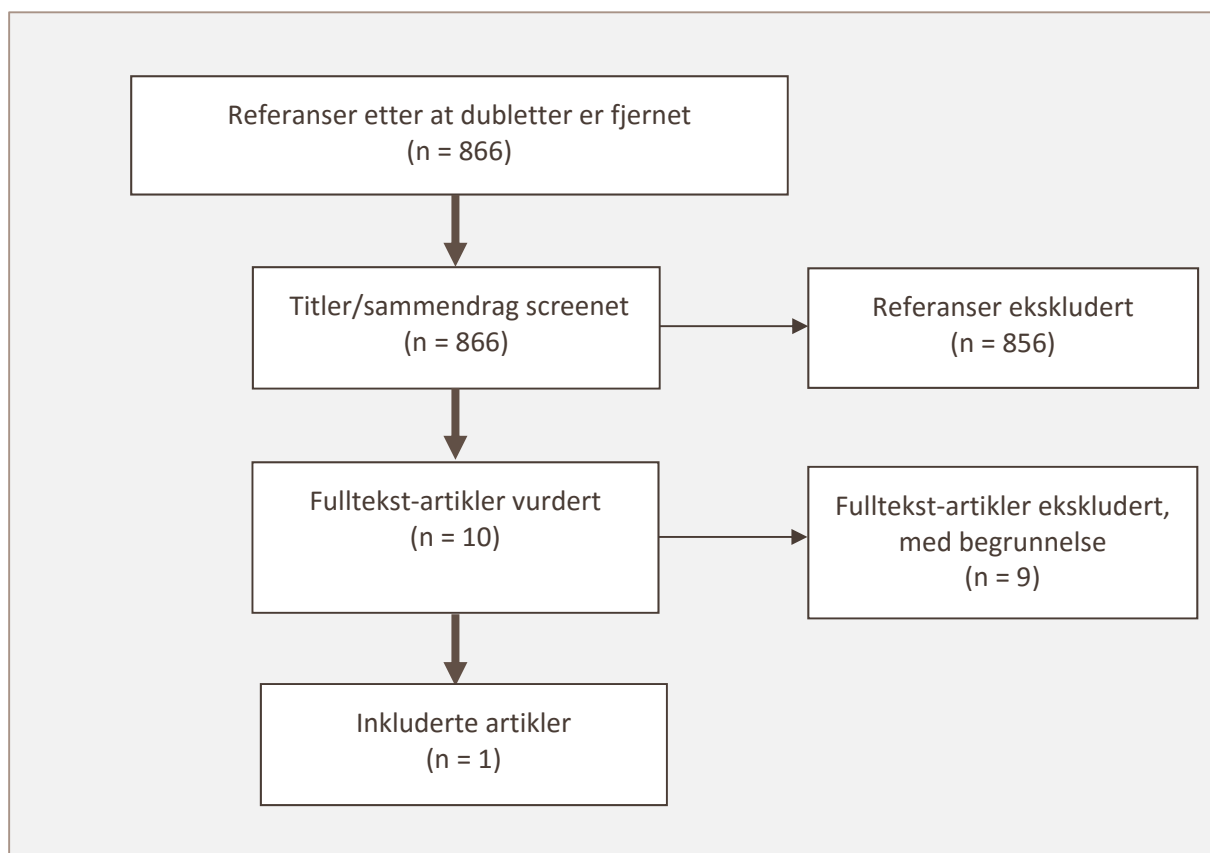
Vi laget resultat-tabeller «Summary of Findings» tabeller, og oppsummerte funnene i tekst.

Resultater

Vi søkte i Cochrane-databasen CENTRAL i september 2016. Søket er en kopi av det søket som Cochrane-forfatterne hadde gjort i juni 2014, se det første vedlegget.

Resultater av litteratursøket

Vi gikk gjennom 866 referanser, se figur 1. Det var enighet om å ekskludere 856 av disse basert på tittel og sammendrag, De ti resterende leste vi i fulltekst. Ni av disse ble ekskludert fordi de ikke møtte våre inklusjonskriterier fordi de enten var protokoll til pågående forskning, eller de studerte voksne, eller det var ikke randomiserte kontrollerte studier (8-16). Vi inkluderte en ny randomisert kontrollert studie som hadde tre armer (17). En gruppe fikk kognitiv atferdsterapi, en gruppe fikk antidepressive medikamenter og en gruppe fikk begge deler.



Figur 1. Flyttdiagram for utvelgesprosessen

Beskrivelse av inkluderte enkeltstudier

Vi har analysert data fra tilsammen tre randomiserte kontrollerte studier. Vi fant en nyere randomisert kontrollert studie publisert i 2015, altså etter at Cochrane-forfatterne hadde avsluttet sitt litteratursøk (17). Fra Cochrane-oversikten inkluderte vi to randomiserte kontrollerte studier.

Tabell 2. Oversikt over inkluderte studier

Land, studie	Antall barna, alder, diagnose	Varighet på tiltakene	Psykologiske terapi	Antidepressiva
Studier fra Cochrane-oversikten				
Australia, Melvin 2006	N=73 12-18 år DSM-IV: major depressive disorder, dysthymic disorder, depressive disorder not otherwise specified 69 % hadde samsykelighet med hovedsaklig angst	12 uker	Kognitiv atferdsterapi	Sertralin
USA, TADS 2004	N=320 12-17 år DSM-IV: major depressive disorder 58 % hadde samsykelighet med hovedsaklig angst	12 uker for akuttbehandling, 6 uker videre behandling og 18 uker oppfølgingsbehandling	Kognitiv atferdsterapi	Fluoxetin
Studier publisert etter Cochrane-oversikten				
Romania, Iftene 2015	N=88 11-17 år 50 % hadde samsykelighet med hovedsaklig angst	16 uker	Kognitiv atferdsterapi	Sertralin

Mer om studiene

Studiene var utført i Romania, USA og Australia. Studien fra Romania var den nyeste, der startet rekrutteringen av barn i 2007. Det er ikke oppfølgingsdata tilgjengelig for denne studien. Studiene fra USA og Australia hadde oppfølgingsdata opptil ett år etter behandling. Alle studiene målte effekter rett etter behandlingsslutt. Vi har brukt data fra studiene utført i USA og Australia slik de er rapportert i Cochrane-oversikten.

I studien fra USA kunne ikke utfallsmålene på remisjon og fungering brukes i metaanalyse grunnet ufullstendig rapportering. I studien fra Romania har vi hentet inn data selv. De brukte måleverktøyet Child Depression Inventory (CDI) for å måle depresjon. For måling av suicidale tanker var det brukt et eget spørsmål (item 9) fra CDI. Remisjon og fungering var ikke målt i denne studien.

Selv om flere studier ble inkludert, er det flere av utfallene som bare er rapportert i en av studiene. Det betyr at det er få deltagere og dermed ofte få observasjoner for hver sammenligning.

Deltagerne

Barna som deltok i studiene var i alderen 11-18 år. Til sammen i de tre studiene var det 481 barn. Barn som var suicidale ble ekskludert. De aller fleste barna hadde også andre psykiatriske diagnoser, mest vanlig en form for angstlidelser. Studiene brukte fjerde versjon av The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) som diagnostisk verktøy.

Tiltakene

De tre inkluderte studiene undersøkte effekten av kognitiv atferdsterapi (forkortet CBT) og to ulike SSRI-legemidler. Barna i Romania og Australia fikk sertralin og i USA fikk de fluoxetin. Studien fra USA hadde fire armer. Den ekstra sammenligningen var placebo (narrepille), men disse funnene har ikke vi brukt. De to andre studiene hadde tre armer og alle deres funn er benyttet i analysene. Tiltakets varighet i studiene var 12 uker i USA og Australia, og 16 uker i Romania. Doseringen av sertralin i studien fra Romania oppgis til å være 25-50 milligram.

Risiko for systematiske skjevheter (risk of bias)

Begge studiene som var inkludert i Cochrane-oversikten var rapportert til å ha høy risiko for systematiske skjevheter på grunn av manglende blinding av deltagere, behandlere og forskere. Det var enkelte uklarheter i studienes rapporteringer av frafall av deltagerne og i forhold til om det var selektiv rapportering av utfall. I tillegg hadde studien fra USA en høyere andel av barn med suicidale tanker i kombinasjonsbehandlingsgruppen. Studien fra Romania (17) har vi vurdert til å ha høy risiko for systematiske skjevheter hovedsakelig på grunn av manglende blinding (se hele vurderingen i vedlegg 3).

Analyser

De to studiene fra Cochrane-oversikten som hadde lengst oppfølgingstid brukte vi i resultattabellen. Utfallene var målt seks, ni og 12 måneder etter behandlingen. Resultatene fra studien fra Romania kunne ikke slås sammen i disse analysene siden de hadde brukt andre måleverktøy og utfallene var målt rett etter av behandlingen var avsluttet (17).

Det var mulig å slå sammen data fra studien fra Romania med resultatene fra USA og Australia på to utfall om depresjon og frafall. Studiens resultater og metaanalysene er nærmere beskrevet i vedlegg 4. Målingene i studien fra Romania med CDI rett etter behandlingen har vi slått sammen med metaanalysene fra Cochrane-oversikten til standardisert gjennomsnittsforskjell og vi har gradert funnene i resultattabell 3 og 4. Frafall i studien fra Romania har vi slått sammen med metaanalysene fra Cochrane-oversikten og vi har gradert funnene i resultattabell 3 og 4.

Bivirkninger (adverse events) var selvrapportert, hovedsakelig som hodepine, men det var også rapporteringer om søvnløshet, trøtthet, manglende appetitt, vektøkning, utmattelse, svimmelhet og svette. Det var ikke registrert noen selvmordsforsøk i denne

studien. Det var rapportert at det var ingen forskjell mellom gruppene i suicidale tanker målt med suicidal ideation, item 9 i CDI. Funnet var ikke rapportert på en måte som gjorde at vi kunne slå det sammen med de andre studiene.

Effekter

For spørsmålet om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter på depresjon var gjennomsnittlig depresjonssymptomer 0,5 høyere i gruppen som fikk psykologisk terapi (fra 2,74 lavere til 3,74 høyere målt på Reynolds Adolescent Depression Scale som går fra 30 til 120) målt 12 måneder etter behandling og 0,16 standardavvik høyere målt rett etter behandling (fra 0,35 lavere til 0,68 høyere). Et standardavvik på 0,16 kan fortolkes som liten eller ingen forskjell. Behandlers vurdering av remisjon av depresjon målt på The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Lifetime Version viste en odds ratio på 0,67 (fra 0,18 til 2,49). For frafall fra behandling var odds ratio 0,83 (fra 0,38 til 1,79) målt ved behandlingsslutt og 1,17 (0,63-2,19) 6-9 måneder etter behandling. Når det gjaldt selvmordstanker (suicidal ideation) (målt med suicidal ideation questionnaire Junior High School version) var gjennomsnittlig selvmordstanker 2,5 lavere (fra 5,09 lavere til 0,09 høyere) etter 12 måneder i gruppen som fikk psykologisk terapi. Gjennomsnittlig fungering (Global assessment functioning scale som går fra 0 til 100) var 0.39 lavere (fra 6.66 lavere til 5.88 høyere) i gruppen som fikk psykologisk terapi. Alle resultatene er presentert i tabell 3.

For spørsmålet om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi var gjennomsnittlig depresjonssymptom 3,1 lavere målt på Reynolds Adolescent Depression Scale (fra 6,38 lavere til 0,18 høyere som går fra 30 til 120) for gruppen som fikk kombinasjonen psykologisk terapi og antidepressiva og 0,16 standardavvik lavere målt rett etter behandling (fra 0,97 lavere til 0,64 høyere). Et standardavvik på 0,16 kan fortolkes som liten eller ingen forskjell. Behandlers vurdering av ingen nye tilfeller av depresjon målt på The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Lifetime Version viste en odds ratio på 3,40 (fra 0,81 til 14,24). For frafall fra behandling var odds ratio 0,96 (95 % konfidensintervall 0,27 til 3,41) målt ved behandlingsslutt og 0,75 (0,40-1,42) 6-9 måneder etter behandling. Når det gjaldt suicidale tanker var gjennomsnittlig selvmordstanker (suicidal ideation) 0,9 høyere (fra 1,37 lavere til 3,17 høyere) (målt med suicidal ideation questionnaire Junior High School version) etter 12 måneder i gruppen som fikk psykologisk terapi kombinert med antidepressiva. Gjennomsnittlig fungering (Global assessment functioning scale som går fra 0 til 100) var 0.39 lavere (fra 6.66 lavere til 5.88 høyere) i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling. Alle resultatene er presentert i tabell 4.

Effekt av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter

Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen fordi det er høy risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene og brede konfidensintervaller (se vedlegg 5).

Tabell 3 Resultattabell om psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter

Populasjon: barn (11-18 år) med symptomer på depresjon

Setting: Romania, USA og Australia

Intervensjon: Psykologisk terapi (kognitiv atferdsterapi)

Sammenligning: Behandling med antidepressiva (fluoxetin og sertralin) Analyse 1 i Cochrane-oversikten

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
Depresjon Selvrapporterte symptomer Reynolds Adolescent Depression Scale (12 måneder etter behandling)	Gjennomsnittlig depresjonssymptom var 55,7	Gjennomsnittlig depresjonssymptom var 0,5 høyere (fra 2,74 lavere til 3,74 høyere)	MD 0,5 (-2,74-3,74)	220 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært liten 1,2
Depresjon Selvrapporterte symptomer (rett etter behandling)		Gjennomsnittlig depresjonssymptom var 0,16 standardavvik høyere [fra 0,35 lavere til 0,68 høyere]	SMD 0,16 [-0,35-0,68]	306 (3)	⊕⊕⊕⊕ Svært liten 1,2
Remisjon Behandlers vurdering av remisjon av depresjon målt på The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Lifetime Version (6-9 måneder etter behandling)	650 per 1000	554 per 1000 (fra 251 til 822 per 1000)	OR 0,67 (0,18-2,49)	38 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært liten 1,2
Frafall Fra behandling (6-9 måneder etter behandling)	220 per 1000	248 per 1000 (fra 151 til 382 per 1000)	OR 1,17 (0,63-2,19)	223 (2)	⊕⊕⊕⊕ Svært liten 1,2
Frafall Fra behandling (rett etter behandling)	286 per 1000	249 per 1000 (fra 132 til 417 per 1000)	OR 0,83 (0,38-1,79)	340 (3)	⊕⊕⊕⊕ Svært liten 1,2
Suicidale tanker Målt med selvmordstanker (suicidal ideation)	Gjennomsnittlig suicidal ideation var 11,5	Gjennomsnittlig suicidal ideation var 2,5 lavere (fra 5,09)	MD -2,5 (-5,09- 0,09)	220 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært liten 1,2

questionnaire, Junior High School version (12 måneder etter behandling)		lavere til 0,09 høyere)			
Fungering Global assessment functioning scale (6-9 måneder etter behandling)	Gjennomsnittlig fungering var 68,15	Gjennomsnittlig fungering var 0,39 lavere (fra 6,66 lavere til 5,88 høyere)	MD -0,39 (-6,66-5,88)	38 (1)	⊕⊖ ⊖⊖ Svært liten 1,2

1 Det er høy risiko for systematiske skjevheter på grunn av manglende blinding i de to inkluderte studiene og vi trekker ned to nivåer for det.

2 Bredt konfidensintervall, og kan trolig forklares ut fra at det er få deltagere og vi trekker ned to nivåer for det.

KI: konfidensintervallet OR: Odds ratio MD: mean difference SMD: Standard Mean Difference kan forstås som 0,2 er en "liten" effekt, 0,5 er en "moderat" effekt og 0,8 er en "stor" effekt

Reynolds Adolescent Depression Scale Scores regnes ut av svarene på 30 deler som besvares fra 1 til 4 (1= almost never, 2= hardly ever, 3 = sometimes, 4= most of the time), Total score går fra 30 til 120, Cut-off er satt på 77 eller høyere som depresjonsdiagnose, Suicidal Ideation Questionnaire-JR består av 15 deler som besvares på en syvpoengsskala fra 0 (I never had this thought) til 6 (almost every day, Cut-off er satt på 31. Global assessment functioning scale går fra 100 (extremely high functioning) til 1 (severely impaired) Skåringer under 60 indikerer moderate symptomer eller problemer

Hva sier dokumentasjonen?

- Det er usikkert om psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter har effekt på utfallene depresjon, remisjon, frafall, suicidale tanker og fungering. Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen.

Effekt av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi

Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen fordi det er høy risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene og brede konfidensintervaller (se vedlegg 6).

Tabell 4 Resultattabell om psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi

Populasjon: barn (11-18 år) med symptomer på depresjon

Setting: Romania, USA og Australia

Intervensjon: Psykologisk terapi (kognitiv atferdsterapi)

Sammenligning: Behandling med antidepressiva (fluoxetin og sertralin) og psykologisk terapi (kognitiv atferdsterapi)

Analyse 3 i Cochrane-oversikten

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Psykologisk terapi	Antidepressiva og psykologisk terapi			
Depresjon Reynolds Adolescent Depression Scale	Gjennomsnittlig depresjonssymptom var 56,2	Gjennomsnittlig depresjonssymptom var 3,1 lavere	MD -3,1 (-6,38-0,18)	218 (1)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}

(12 måneder etter behandling)		(fra 6,38 lavere til 0,18 høyere)			
Depresjon Selvrapporterte symptomer Reynolds Adolescent Depression Scale (rett etter behandling)		Gjennomsnittlig depresjonssymptom var 0,16 standardavvik lavere [fra 0,97 lavere til 0,64 høyere]	SMD -0,16 (-0,97-0,64)	311 (3)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}
Remisjon Behandlers vurdering av remisjon av depresjon (6-9 måneder etter behandling)	556 per 1000	810 per 1000 (fra 503 til 947 per 1000)	OR 3,40 (0,81-14,24)	39 (1)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}
Frafall Fra behandling (6-9 måneder etter behandling)	252 per 1000	202 per 1000 (fra 119 til 324 per 1000)	OR 0,75 (0,40-1,42)	231 (2)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}
Frafall Fra behandling (rett etter behandling)	283 per 1000	275 per 1000 (fra 96 til 574 per 1000)	OR 0,96 (0,27-3,41)	317 (3)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}
Suicidale tanker selvmordstanker (suicidal ideation) Questionnaire (12 måneder etter behandling)	Gjennomsnittlig suicidal ideation var 9	Gjennomsnittlig suicidal ideation var 0,9 høyere (fra 1,37 lavere til 3,17 høyere)	MD 0,9 (-1,37-3,17)	218 (1)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}
Fungering Global assessment functioning scale (6-9 måneder etter behandling)	Gjennomsnittlig fungering var 67,76	Gjennomsnittlig fungering var 0,43 høyere (fra 7,04 lavere til 7,9 høyere)	MD 0,43 (-7,04-7,9)	38 (1)	⊕⊖⊖⊖ Svært liten ^{1,2}

¹ Det er høy risiko for systematiske skjvheter på grunn av manglende blinding i de to inkluderte studiene og vi trekker ned to nivåer for det.

² Bredt konfidensintervall, og kan trolig forklares ut fra at det er få deltagere og vi trekker ned to nivåer for det.

KI: konfidensintervallet **OR:** Odds ratio **MD:** mean difference **SMD:** Standard Mean Difference kan forstås som 0,2 er en "liten" effekt, 0,5 er en "moderat" effekt og 0,8 er en "stor" effekt

Hva sier dokumentasjonen?

- Det er usikkert om psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter og psykologisk terapi har effekt på utfallene depresjon, remisjon, frafall, suicidale tanker og fungering. Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen og kan derfor ikke si noe sikkert om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik de oppsummerte effektestimaterne.

Behov for videre forskning

I hovedsak har vi svært liten tillit til effektestimaterne i den eksisterende dokumentasjonen. Spesielt fordi det er en risiko for at effektestimateret er systematisk skjevt når de som deltar i studiene ikke er blindet. Det er få deltagere i hver av de inkluderte studiene. Når det er så få barn med i studiene oppnås ikke optimal informasjonsstørrelse og da blir effektestimateret usikkert. Når forskning skal igangsettes må man være sikker på at det blir nok deltagere med i studien til å finne kliniske relevante forskjeller i effekt. I en studie med to armer deltok totalt 452 voksne og artikkelforfatterne oppga at de trengte så mange utfra en styrkeberegningen for å oppdage en forskjell på 15 prosent eller større (10).

Forskningen må ha lang nok oppfølgingstid for å kunne avdekke om deltagerne blir bedre på lang sikt. Det var kun to av studiene som hadde målt depresjon over et halvt års tid. Bedring fra depresjon, remisjon eller «recovery» er definert som fravær av alvorlige symptomer på depresjon et halvt år etter depresjon oppsto (10). Det vil derfor være vanskelig å avdekke forbedring når en studie kun måler effekten rett etter et 16 ukers behandlingsopplegg. I en studie om effekt av psykologisk terapi for voksne planlegges det tre års oppfølgingstid (10). Cut-off på Reynolds Adolescent Depression Scale er satt til 77 for å kunne sette en depresjonsdiagnose. Gjennomsnittlig skåring på Reynolds Adolescent Depression Scale ett år etter behandling var under 60 for alle gruppene. Den totale skåringen går fra 30 til 120 så når gjennomsnittsforskjell mellom gruppene er 3,1 i den ene sammenligningen og 0,5 i den andre sammenligningen så er det muligens ikke klinisk viktig.

Korttidseffekten av psykoterapi for barn og unge har vist seg å være positiv når den sammenlignes med passiv kontrollgruppe som å stå på venteliste (3). I denne oppsum-

meringen fikk alle barna aktive tiltak, både i intervensjons- og i kontrollgruppa og dermed er det kanskje ikke overraskende at vi ikke finner forskjeller i effektene på de fleste utfall. Vårt funn sammenfaller med konklusjon om ingen forskjeller i effekter i en oversiktsartikkel om psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter for voksne (18). Og i en Cochrane-oversikt som sammenlignet effekten av ulike former for psykoterapi fant forfatterne at atferdsterapi var like effektive som andre former for psykologisk terapi (19).

Det er påstått at psykologisk terapi kan være mindre effektivt eller ha mindre aksept hos de minste barna (20). Vi fant ingen studier som undersøkte effekter av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller i kombinasjon med psykologisk terapi for barn under 11 år. Det betyr at vi ikke kan si noe sikkert om effekten for de minste barna. Selv om kunnskapsgrunnlaget om de minste barna er manglende, er det ikke nødvendigvis slik at tiltaket er uten effekt. En nyere oversiktsartikkel har vist at effektene av psykologisk terapi sammenlignet med ingen behandling eller å stå på venteliste kan være liten til moderat (4), men også forfatterne mener at funnet er usikkert på grunn av få studier med svært få deltagere. Fordelene med resultater fra metaanalyser er at da slås funnene fra flere studier sammen og man får et totalt sett mer robust funn.

Konklusjon

Vi har svært liten tillit til dokumentasjonen og kan derfor ikke si noe sikkert om effekten av psykologisk terapi sammenlignet med antidepressive medikamenter alene eller antidepressive medikamenter i kombinasjon med psykologisk terapi for barn og unge med depresjon eller depresjonssymptomer.

Referanser

1. Cox GR, Callahan P, Churchill R, Hunot V, Merry SN, Parker AG, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(11).
2. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Folkehelse rapporten (nettutgaven) - Helsetilstanden i Norge - Psykisk helse hos barn og unge. folkehelseinstitutt N; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/psykisk-helse-hos-barn-og-unge---fo/>
3. Watanabe N, Hunot V, Omori IM, Churchill R, Furukawa TA. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(2):84-95.
4. Forti-Buratti MA, Saikia R, Wilkinson EL, Ramchandani PG. Psychological treatments for depression in pre-adolescent children (12 years and younger): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25(10):1045-54.
5. Hetrick SE, Cox GR, Witt KG, Bir JJ, Merry SN. Cognitive behavioural therapy (CBT), third-wave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(8).
6. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388(10047):881-90.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383-94.
8. Hashemian P, Sadjadi SA. Evaluation of neurofeedback therapy in adolescents with major depressive disorder who take fluoxetine. *African J Psychiatry* 2015;18(1) (no pagination).
9. Goldstein TR, Fersch-Podrat RK, Rivera M, Axelson DA, Merranko J, Yu H, et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: results from a pilot randomized trial. *J child adolesc psychopharmacol* 2015;25(2):140-9.
10. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J, Amsterdam JD, Shelton RC, Zajecka J, et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry* 2014;71(10):1157-64.
11. Davey CG, Chanen AM, Cotton SM, Hetrick SE, Kerr MJ, Berk M, et al. The addition of fluoxetine to cognitive behavioural therapy for youth depression (YoDA-C): study protocol for a randomised control trial. *Trials* 2014;15:425.
12. Rengasamy M, Mansoor BM, Hilton R, Porta G, He J, Emslie GJ, et al. The bi-directional relationship between parent-child conflict and treatment outcome in treatment-resistant adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52(4):370-7.

13. Manglick M, Rajaratnam SM, Taffe J, Tonge B, Melvin G. Persistent sleep disturbance is associated with treatment response in adolescents with depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(6):556-63.
14. Hilton RC, Rengasamy M, Mansoor B, He J, Mayes T, Emslie GJ, et al. Impact of treatments for depression on comorbid anxiety, attentional, and behavioral symptoms in adolescents with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52(5):482-92.
15. Goodyer I. The treatment of unipolar depressions in adolescents. *Eur child adolesc psychiatry* 2013;22(2 suppl. 1):S87.
16. Emslie G. Pediatric MDD: Sequential treatment with fluoxetine and relapse prevention CBT. *Eur child adolesc psychiatry* 2013;22(2 suppl. 1):S112-s3.
17. Iftene F, Predescu E, Stefan S, David D. Rational-emotive and cognitive-behavior therapy (REBT/CBT) versus pharmacotherapy versus REBT/CBT plus pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder in youth; a randomized clinical trial. *Psychiatry res* 2015;225(3):687-94.
18. Bortolotti B, Menchetti M, Bellini F, Montaguti MB, Berardi D. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(4):293-302.
19. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P, et al. Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(10).
20. Weersing VR, Jeffreys M, Do MT, Schwartz KT, Bolano C. Evidence Base Update of Psychosocial Treatments for Child and Adolescent Depression. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016:1-33.

Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategi

Søkestrategi

Søket ble utført i Cochrane CENTRAL av Ingvild Kirkehei. Søkestrategien ble kopiert fra søket som ble gjort i CCDAN's Specialised Register (CCDANCTR) i Cochrane-oversikten fra 2014. Søket ble tilpasset CENTRAL og avgrenset til publikasjonsdato f.o.m. 2013. Fordi Cochrane CENTRAL inneholder alle randomiserte studier fra CCDANs søk i MEDLINE, Embase og PsycINFO, og registeret oppdateres ukentlig, søkte vi ikke disse data-basene.

Søkestrategi

Søketreff etter dublettkontroll: 866

Alle søkeord ble søkt i «all text», som inkluderer bl.a. tittel, sammendrag, MeSH, Emtree og keywords.

- #1 depress* or dysthymi* or adjustment-disorder* or mood-disorder* or affective-symptom*
- #2 ((child* or boy* or girl* or juvenil* or minors or paediatric* or pediatric* or school* or adolesc* or preadolesc* or pre-adolesc* or pubert* or pubescen* or prepube* or "pre pube*" or "high school" or teen* or young or youth* or student* or undergrad* or college or campus or classroom or curriculum) not "young mania rating scale")
- #3 antidepress* or anti-depress* or "anti depress*" or MAOI* or RIMA* or "monoamine oxidase inhibit*" or ((serotonin or norepinephrine or noradrenaline or neurotransmitter* or dopamin*) near (uptake or reuptake or re-uptake or "re uptake")) or SSRI* or SNRI* or NARI* or SARI* or NDRI* or TCA* or tricyclic* or tetracyclic*
- #4 Agomelatine or Alaproclate or Amoxapine or Amineptine or Amitriptylin* or Amitriptylinoxide or Atomoxetine or Befloxatone or Benactyzine or Binospirone or Brofaromine or (Bupropion or Amfebutamone) or Butriptyline or Caroxazone or Cianopramine or Cilobamine or Cimoxatone or Citalopram or (Chlorimipramin* or Clomipramin* or Chlomipramin* or Clomipramine) or Clorgyline or Clovoxamine or (CX157 or Tyrima) or Demexiptiline or Deprenyl or (Desipramine* or Pertofrane) or Desvenlafaxine or Dibenzepin or Diclofensine or Dimetacrin* or Dosulepin or Dothiepin or Doxepin or Duloxetine or Desvenlafaxine or DVS-233

- #5 Escitalopram or Etoperidone or Femoxetine or Fluotracen or Fluoxetine or Fluvoxamine or (Hyperforin or Hypericum or "St John*") or Imipramin* or Iprindole or Iproniazid* or Ipsapirone or Isocarboxazid* or Levomilnacipran or Lofepamine* or ("Lu AA21004" or Vortioxetine) or "Lu AA24530" or (LY2216684 or Edivoxetine) or Maprotiline or Melitracen or Metapramine or Mianserin or Milnacipran or Minaprine or Mirtazapine or Moclobemide or Nefazodone or Nialamide or Nitroxazepine or Nomifensine or Norfenfluramine or Nortriptylin* or Noxiptilin*
- #6 Opi Pramol or Oxaflozane or Paroxetine or Phenelzine or Pheniprazine or Pipofezine or Pirlindole or Pivagabine or Pizotyline or Propizepine or Protriptylin* or Quinupramine or Reboxetine or Rolipram or Scopolamine or Selegiline or Sertraline or Setiptiline or Teciptiline or Thozalinone or Tianeptin* or Toloxatone or Tranylcyppromin* or Trazodone or Trimipramine or Venlafaxine or Viloxazine or Vilazodone or Viqualine or Zalospirone
- #7 Amisulpride or Quetiapine or Risperidone or Buspirone or Gepirone or Ipsapirone or Tandospirone or Zalospirone or Lithium or Benactyzine or Harmaline or Idazoxan or Lesopitron or Ritanserin or Tryptophan or Tedatioxetine or Viqualine
- #8 #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9 therapy or therapies or therapist* or psychotherap*
- #10 ("acceptance* and commitment*") or "activity scheduling" or adlerian or art or aversion or "client cent*" or color or colour or "compassion* focus*" or compassionate or conjoint or conversion or conversational or dance or dialectic* or diffusion or distraction or eclectic or (emotion near focus*) or existential or experiential or expressive or "focus oriented" or freudian or gestalt or humanistic or implosive or "insight oriented" or integrative or interpersonal or jungian or kleinian or logo or metacognitive or "meta cognitive" or milieu or morita or multimodal or "multi modal" or music or narrative or nondirective or "non directive" or nonspecific or "non specific" or "object relations" or "personal construct" or "person cent*" or persuasion or play or ((pleasant or pleasing) near event*) or primal or "problem focused" or "problem solving" or "process experiential" or psychodynamic or "rational emotive" or reality or "reciprocal inhibition" or relationship* or reminiscence or restructuring or rogerian or schema* or "self control*" or ("short term" near psychotherap*) or "social effectiveness" or "social skill*" or "socio environment*" or "solution focused" or "stress management" or "supportive *therap*" or "time limited" or "third wave" or transference or transtheoretical or "validation therap" or psychol*)
- #11 ((behavior* or behaviour*) near (activation or *therap* or treatment or contracting or modification)) or biofeedback or catharsis or "brief *therap*" or "mind training" or (*cognitive* near/2 *therap*) or CBT* or counsel* or "contingency management" or countertransference or "covert sensitization" or "eye movement desensiti*" or "crisis intervention" or "dream analysis" or "emotional freedom" or "exposure *therap*" or "family *therap*" or "free association" or "functional analys*" or griefwork or "group *therap*" or "guided imagery" or hypnosis or imagery or meditation* or "mental healing" or mindfulness* or psycho-

- analy* or psychodrama or psychoeducat* or "psycho educat*" or "psycho* sup-
port*" or psychotherap* or relaxation or "role play*" or "self analysis" or "self
esteem" or "sensitivity training" or "support* group*" or therapist or "therapeu-
tic technique*" or "transactional analysis"
- #12 ("self help*" or peer or peers or "beating the blues" or "blues begone" or btstep*
or "bt step*" or CaCCBT or CALM or CAVE or moodgym or "mood gym" or
netcope or "net cope" or netff or "nett ff" or stresspac)
- #13 (audio* or bibliotherap* or book* or "chat room*" or computer* or CD-ROM or
distance* or DVD or homework or "home work" or information or instruct* or
"instant messaging" or iCBT or cCBT or Internet* or web* or WWW or phone or
mobile or e-mail* or email* or leaflet* or material* or manual or manuals or
"multi media" or multimedia or online* or "on line" or pamphlet or pamphlets
or program or programme or remote or tele* or tape or taped or video* or vir-
tual* or workbook* or "work book*")
- #14 (#9 and #10) or #11 or #12 or #13
- #15 #1 and #2 and #8 and #14
- #16 ((children or adolescent*) and depress*):ti and psych*:kw
- #17 ((children or adolescent*) and (pharma* or antidepress*)):ti and psych*
- #18 ((children or adolescent*) and (psych* or cogni* or behav*)):ti and ("drug ther-
apy" or pharmacotherap* or antidepress*)
- #19 #15 or #16 or #17 or #18 Publication Year from 2013 to 2016

Vedlegg 2. Ekskluderte referanser

Vi ekskluderte ni av studiene vi leste i fulltekst, hovedsakelig fordi de ikke hadde relevant studiedesign eller deltagerne var ikke barn (8-16). Vi sjekket referansene til Cochrane-oversikten om pågående studier og fant ingen relevante studier.

References to ongoing studies

Craighead 2012 • Craighead E. Randomized Trial of Behavioral Activation and Antidepressant Medication in the Treatment of Adolescents With Major Depression [Comparison of Behavioral Activation and Antidepressant Medication in the Treatment of Adolescents With Depression]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01740726> 2012 (accessed 20 June 2014).

Det er følgende kommentar på nettsiden: This study has been terminated. (Lack of success with recruitment)

Davey 2012 • Davey C. Youth Depression Alleviation: A Randomised Controlled Trial of Cognitive Behavioural Therapy with Fluoxetine or Placebo (YoDA-C). <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001281886.aspx> 2012 (accessed 4 September 2014).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25370185>

Dette er ikke en relevant sammenligning for Hdir: Participants will receive either (1) cognitive behavioural therapy (CBT) and fluoxetine or (2) CBT and placebo.

Gunlicks-Stoessel 2013 a • Gunlicks-Stoessel M. An Adaptive Treatment Strategy for Adolescent Depression (PTAD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802437> 2013 (Accessed 20 June 2014).

Dette er ikke en relevant sammenligning for Hdir: Alle deltagerne får psykologisk terapi, dersom de ikke oppnår bedring vil de få foreskrevet antidepressiva: Adolescents will attend 12–16 therapy sessions. If they do not show sufficient improvement with the therapy, they may be prescribed Fluoxetine (Prozac). Ref
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4575229/>

Gunlicks-Stoessel 2013 b • Gunlicks-Stoessel M. A Personalized Approach to Achieving a Sustained Response to Treatment for Adolescent Depression [An Adaptive Treatment Strategy for Adolescent Depression-Continuation (PTAD GIA)]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017535> 2013 (Accessed 20 June 2014).

Samme studies om ovenfor <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017535>

Vedlegg 3. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Iftene F, Predescu E, Stefan S, David D. **Rational-emotive and cognitive-behavior therapy (REBT/CBT) versus pharmacotherapy versus REBT/CBT plus pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder in youth; a randomized clinical trial.** Psychiatry research 2015;225(3):687-694.

- Ethical approval was obtained from the institutions.
- Study was approved by the National Agency for Medication.

Bias	judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Personnel and participants were probably not blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Self-reported and personell assessed the outcomes and were not blinded.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing

Selective reporting (reporting bias)

Low risk

data across groups.
Suicidality, adverse events, and self-reported depression are expected outcomes and are presented.

Selective reporting (reporting bias)

High risk

KID-SCID was only measured pre treatment.

Other bias

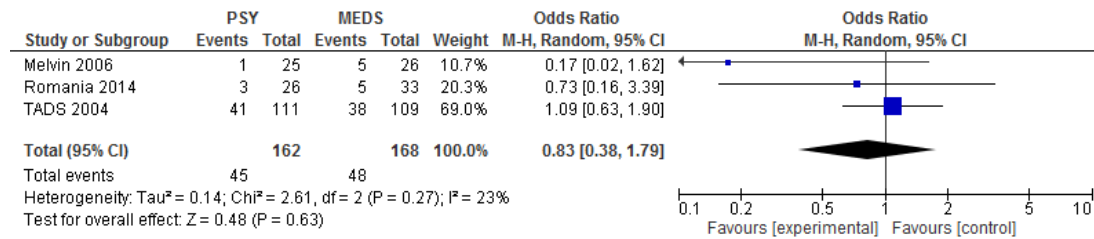
High risk

The trial was underpowered. Researcher allegiance.

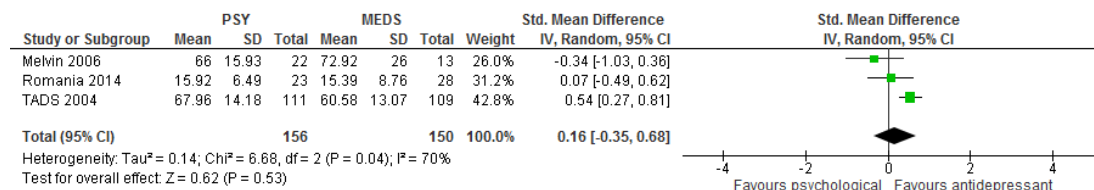
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Melvin 2006	+	+	-	-	?	?	+
Romania 2014	?	?	-	-	+	-	-
TADS 2004	+	+	+	-	?	?	-

Vedlegg 4. Forest plot

Psykoterapi sammenlignet med antidepressiva

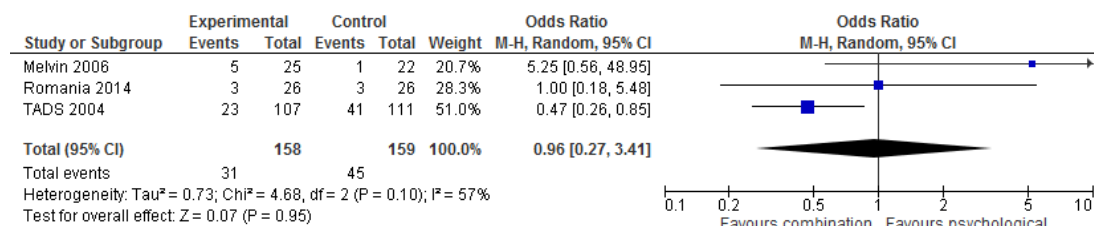


Analysis 1.5 - dropouts

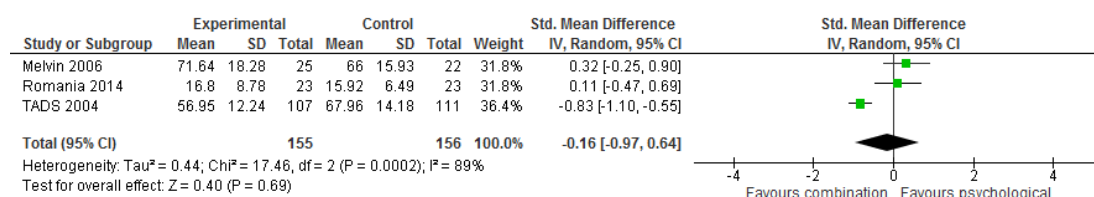


Analysis 1.18 – depression symptoms

Psykoterapi kombinert med antidepressiva sammenlignet med psykoterapi



Analysis 3.5 - dropouts



Analysis 3.18 – depression symptoms

Vedlegg 5. GRADEProfil: Psykoterapi sammenlignet med antidepressiva

Author(s): Dalsbø 2017

Question: PSY compared to MEDS for children with depression

Bibliography: Cox 2014. Cochrane Database of Systematic Reviews

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	In-directness	Imprecision	Other considerations	PSY	MEDS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dropouts (post-intervention)												
3	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	45/162 (27.8%)	48/168 (28.6%)	OR 0.83 (0.38 to 1.79)	36 fewer per 1 000 (from 132 more to 154 fewer)		
Depression symptoms self rated (post-intervention)												
3	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	156	150	-	SMD 0.16 higher (0.35 lower to 0.68 higher)		
Remission by clinical interview (follow up: range 6 months to 9 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	10/18 (55.6%)	13/20 (65.0%)	OR 0.67 (0.18 to 2.49)	96 fewer per 1 000 (from 172 more to 399 fewer)		
Dropouts (follow up: range 6 months to 9 months)												
2	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	28/114 (24.6%)	24/109 (22.0%)	OR 1.17 (0.63 to 2.19)	28 more per 1 000 (from 69 fewer to 162 more)		
Suicidal ideation (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	111	109	-	MD 2.5 lower (5.09 lower to 0.09 higher)		
Depression symptoms self rated (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^d	very serious ^c	none	111	109	-	MD 0.5 higher (2.74 lower to 3.74 higher)		

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	In-directness	Imprecision	Other considerations	PSY	MEDS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Functioning (GAF) (follow up: range 6 months to 9 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	17	20	-	MD 0.39 lower (6.66 lower to 5.88 higher)	⊕○○○ ○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference

a. see Risk of bias section

b. see forest plot

c. wide confidence intervals and not optimal information size

d. No explanation was provided

References

Vedlegg 6. GRADEProfil: Psykoterapi kombinert med antidepressiva sammenlignet med psykoterapi

Author(s): Dalsbø 2017

Question: CoMB compared to PSY for children with depression

Bibliography: Cox 2014. Cochrane Database of Systematic Reviews

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	In-directness	Imprecision	Other considerations	CoMB	PSY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dropouts (post-intervention)												
3	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	31/158 (19.6%)	45/159 (28.3%)	OR 0.96 (0.27 to 3.41)	8 fewer per 1 000 (from 187 fewer to 291 more)	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Depression symptoms self rated (post-intervention)												
3	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	155	156	-	SMD 0.16 lower (0.97 lower to 0.64 higher)	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Remission by clinical interview (follow up: range 6 months to 9 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	17/21 (81.0%)	10/18 (55.6%)	OR 3.40 (0.81 to 14.24)	254 more per 1 000 (from 52 fewer to 391 more)	⊕○○○ ○ VERY LOW	

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	In-directness	Imprecision	Other considerations	CoMB	PSY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Droppsuts (follow up: range 6 months to 9 months)												
2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	24/120 (20.0%)	28/111 (25.2%)	OR 0.75 (0.40 to 1.42)	50 fewer per 1 000 (from 72 more to 133 fewer)	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Suicidal ideation (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	107	111	-	MD 0.9 higher (1.37 lower to 3.17 higher)	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Depression symptoms self rated (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	107	111	-	MD 3.1 lower (6.38 lower to 0.18 higher)	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Funtioning (GAF) (follow up: range 6 months to 9 months)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	107	111	-	MD 0.43 higher (7.04 lower to 7.9 higher)	⊕○○○ ○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **SMD:** Standardised mean difference; **MD:** Mean difference

a. see Risk of bias section

b. see forest plot

c. wide confidence intervals and not optimal information size

References

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mars 2017
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no