

RAPPORT

2020

KARTLEGGINGSOVERSIKT

# Langtidsbehandling med antidepressiver - forskningskart

**Utgitt av** Folkehelseinstituttet  
**Tittel** Langtidsbehandling med antidepressiver - forskningskart  
**English title** Long-term treatment with antidepressants – evidence and gap map  
**Ansvarlig** Camilla Stoltenberg, direktør  
**ISBN** 978-82-8406-073-6  
**Forfattere** Geir Smedslund, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*  
Hilde H. Holte, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*  
Severin Zinöcker, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*  
Gunn Elisabeth Vist, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*  
**Publikasjonstype** Kartleggingsoversikt  
**Antall sider** 57 (83 inklusiv vedlegg)  
**Oppdragsgiver** Vestre Viken  
**Emneord(MeSH)** Depression, Antidepressants  
**Sitering** Smedslund G, Holte HH, Zinöcker S, Vist GE. Langtidsbehandling med antidepressiver - kartleggingsoversikt. [Long-term treatment with antidepressants – mapping review] Rapport – 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>5</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>6</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>8</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>9</b>
<b>FORORD</b>	<b>11</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>12</b>
Vurdering av egenskaper ved studiene som kan gi mindre tillit til resultatene	13
Forskningsspørsmål	14
<b>METODE</b>	<b>16</b>
Forskningskart	16
<b>RESULTATER</b>	<b>19</b>
Beskrivelse av studiene	20
Litteratursøking	20
Relevante studier i inkluderte oversikter	20
Vurdering av inkluderte studier	20
Etikk	21
Resultater av kartleggingen	21
Type publikasjon	22
Antall deltakere	22
Diagnoser	23
Alvorlighet av depresjon	23
Alder	24
Kjønnfordeling	25
Geografisk(e) område(r)	25
Behandlingslengde	26
Oppfølgingslengde	27
Type antidepressivum	27
Dose	30
Sammenlikning	30
Frafall/flowchart	31
Utfall	33

Bivirkninger/negative hendelser/plager	34
Metode for å samle inn data om bivirkninger	35
Tidligere bruk av antidepressiver	36
Forskningsspørsmål	36
Interessekonflikter	36
Inklusjon basert på «lead-in» periode	37
Ønskede og uønskede utfall	37
Forhåndsregistrering av protokoll i register over kliniske studier	37
Studiene sett i sammenheng med noen ulike metodeaspekter	38
Interaktive boblediagrammer	39
<b>DISKUSJON</b>	<b>42</b>
Hovedfunnene fra den systematiske kartleggingen	42
Styrker og svakheter	42
Hvor generaliserbare er resultatene?	43
Resultatenes betydning for videre forskning	43
<b>KONKLUSJON</b>	<b>44</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>45</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>58</b>
Vedlegg 1. Ordliste	58
Vedlegg 2. Prosjektplan	59
Vedlegg 3. Søkestrategi	66
Vedlegg 4. Kodebok	71
Vedlegg 5. Ekskluderte studier	79
Vedlegg 6. Mulig relevante studier funnet i Clinicaltrials.gov 7/2-20	80
Vedlegg 7. Alfabetisk liste over rapporterte mulige bivirkninger av antidepressiver og antall ganger de ble rapportert i de inkluderte artiklene.	82

# Hovedbudskap

Verdens helseorganisasjon rangerer depresjon på en fjerdeplass over de ti sykdommer i verden som medfører størst tap av livskvalitet og leveår. Folkehelseinstituttet har kartlagt hva som finnes av forskning om langtidsbehandling med antidepressiver.

- Vi inkluderte 189 artikler.
- Mye av forskningen er gjort på pasienter som allerede har vist god respons på antidepressiver
- Det er relativt få studier som forhåndsregistrerte en protokoll
- De fleste studier har forfattere som oppgir interessekonflikter
- Lenker til interaktive forskningskart:  
[www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html)

[www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html)

## **Tittel:**

Langtidsbehandling med antidepressiver  
- kartleggingsoversikt

## **Publikasjonstype:**

### **Kartleggingsoversikt**

En kartleggingsoversikt kartlegger og kategoriserer eksisterende forskning på et tematisk område og identifiserer forskningshull som kan lede til videre forskning

## **Svarer ikke på alt:**

Vi har ikke vurdert resultatene av de inkluderte studiene.

## **Hvem står bak denne publikasjonen?**

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Vestre Viken

## **Når ble litteratursøket utført?**

Søk etter studier ble avsluttet mai 2019.

## **Ekstern fagfelle:**

Arne Vaaler, NTNU

## **Ekstern arbeidsgruppe:**

Joar Øveraas Halvorsen, St. Olavs hospital

Trond Martin Velken, Sykehuset i Vestfold

Trond Aarre, Helse Førde

Lars Tanum, UiO

---

# Sammendrag

## Innledning

Depresjon utgjør en av de største sykdomsbyrdene i samfunnet. I løpet av livet opplever hver femte person en depresjon.

I den nasjonale retningslinjen for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten står det: «Når en pasient har tatt antidepressiver i seks måneder etter remisjon, bør man i samråd med pasienten vurdere behovet for fortsatt behandling med antidepressiva<sup>1</sup>.» Vi har forsøkt å kartlegge hvilke studier som har undersøkt effekter og bivirkninger av lang tids bruk av antidepressiver sammenliknet med ingen bruk (effekten av å bruke). En annen problemstilling var å undersøke hva som skjer, dersom en gruppe som har brukt antidepressiver med god effekt fortsetter å bruke medikamentet eller medikamentene, sammenliknet med en gruppe som slutter brått med antidepressiver (effekten av å slutte).»

## Metode

Vi gjorde et systematisk litteratursøk etter studier av personer med diagnostisert depresjon som har brukt antidepressiver i en periode på mer enn seks måneder. To personer gikk, uavhengig av hverandre, gjennom titler og sammendrag og ble enige om hvilke referanser vi skulle bestille i fulltekst. To personer gikk, uavhengig av hverandre, gjennom de bestilte fulltekstene og ble enige om hvilke som skulle inkluderes.

Dette er en kartleggingsoversikt, og vi har derfor ikke vurdert resultatene i de inkluderte studiene. Vi utarbeidet en kodebok og hentet ut data for hver studie om blant annet forskningsdesign, populasjon, type antidepressiver, dose, behandlingsslengde, sammenlikningsgruppe, forskningsspørsmål og forskningsmetoder.

## Resultat

Litteratursøket resulterte i 12 320 treff. Etter å ha gått gjennom titler og sammendrag bestilte vi 1428 artikler i fulltekst, og av disse inkluderte vi til slutt 189. De fleste studiene er utført i Nord-Amerika og Europa, og det er en overvekt av kvinner mellom 18 og 64 år blant pasientene. Den gruppen av antidepressiver som var mest studert var selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). I 80 prosent av studiene var det ikke oppgitt

---

<sup>1</sup> Vi bruker formen «antidepressiver» i henhold til Det norske akademis ordbok: [https://www.naob.no/ordbok/antidepressiv\\_2](https://www.naob.no/ordbok/antidepressiv_2).

noen registrert protokoll. I 84 prosent av studiene hadde minst en av forfatterne oppgitt interessekonflikter. I nesten halvparten (47 prosent) av studiene var det brukt en innledende («lead-in») periode for å finne deltakere som hadde god respons på legemidlet. Lenker til interaktive forskningskart: [www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html) og [www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html)

## **Diskusjon**

Selv om vi ikke har sett på resultatene fra studiene, fant vi at en stor del av studiene har metodiske svakheter som kan føre til at vi har mindre tillit til resultatene. Mye av forskningen er gjort på pasienter som allerede hadde vist god respons på antidepressiver. Det er relativt få som forhåndsregistrerer en protokoll. De fleste studier har forfattere som oppgir interessekonflikter.

I den videre forskningen bør man følge den pålagte forhåndsregistreringen av studier i forskningsregistre. Man bør også følge retningslinjer for rapportering, inkludert flytdiagram for deltakelse og frafall, f. eks. PRISMA for systematiske oversikter og meta-analyser (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, <http://www.prisma-statement.org>), CONSORT for randomiserte studier (Consolidated Standards of Reporting Trials, <http://www.consort-statement.org>) og STROBE for observasjonsstudier (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, <https://www.strobe-statement.org>).

Bruk av en «lead-in» periode kan få legemidlene til å fremstå som mer effektive enn de vil være i vanlig klinisk praksis.

## **Konklusjon**

Vi har funnet 189 studier av pasienter med depresjon som har brukt antidepressiver i mer enn seks måneder. Selv om vi ikke har sammenfattet resultatene av studiene har vi pekt på noen aspekter (blant annet interessekonflikter og manglende registrering av protokoll) som kan gi grunn til å stole mindre på forskningsresultatene.

---

# Key messages

Depression is the fourth leading cause of lost quality of life and lost years lived according to the World Health Organization. The Norwegian Institute of Public Health has mapped existing research on long-term treatment with antidepressants.

- We included 189 research articles.
- A large part of this research has been performed on patients who had previously responded well to antidepressants
- Few studies had registered their research protocol prior to publication
- Most studies had authors with conflicts of interest
- Links to evidence and gap maps:  
[www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html) and  
[www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html)

**Title:**

Long-term treatment with antidepressants – evidence and gap map  
-----

**Type of publication:****Mapping review**

A systematic mapping review maps out and categorizes existing research on a topic, identifying research gaps that can guide future research.  
-----

**Doesn't answer everything:**

We have not assessed the results from the included studies.  
-----

**Publisher:**

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services  
-----

**Updated:**

Last search for studies:  
May 2019  
-----

**External peer review:**

Arne Vaaler, NTNU

**External expert panel:**

Joar Øveraas Halvorsen, St. Olavs Hospital

Trond Martin Velken, Vestfold Hospital Trust

Trond Aarre, Helse Førde

Lars Tanum, University of Oslo



---

# Executive summary (English)

## Background

Depression is one of the major contributors to the burden of disease in society. One out of five persons will experience depression during their lives.

The national guideline on the diagnosis and treatment of adults with depression in primary and specialty care states that patients who have taken antidepressants for six months after remission of the disease should be considered for treatment discontinuation. We have tried to map studies that have investigated effects and side effects of long-term use of antidepressants compared to no use (i.e., the effect of using). Another aim was to investigate what happens if a group that has used antidepressants with good effect continues to use the drugs compared to a group that abruptly discontinues antidepressants (i.e., the effect of quitting).

## Objective

We have mapped existing research on long-term treatment with antidepressants exceeding six months.

## Method

We ran a systematic literature search for studies with persons diagnosed with depression who have used antidepressants over a period of more than six months. Two team members evaluated titles and abstracts independently of one another and agreed on which articles to include for full text screening. Two team members then evaluated full text publications independently of one another and agreed which articles to include in the final selection of studies.

Because this is a research mapping review, we did not analyse results from the included studies. We used a coding handbook and extracted data on the study design, patient populations, types and doses of antidepressants, duration of treatment, control groups, research hypotheses, methodology, among other aspects of each included study.

## Results

Our literature search resulted in 12 320 hits. Following title and abstract screening, we ordered full text versions of 1428 articles. Of these, we included 189 in the final selection of studies. Most of the studies were undertaken in North America and Europe.

Women between 18 and 64 years of age were the largest patient group. The most studied group of antidepressives were selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). In 84 per cent of studies, the authors declared a conflict of interest. Eighty percent of studies did not report a study protocol. In almost half (47 percent) of the studies, a lead-in period was used in order to select patients who responded positively to an antidepressant. Links to evidence and gap maps: [www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html)

and

[www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html)

## **Discussion**

Without analysing the results, we found that a large number of included studies had methodological weaknesses that would suggest a lower level of confidence in their results. Much of the research has been conducted on patients who already had responded positively to antidepressants. Relatively few authors have registered a protocol before starting the study. Most of the studies have authors who have conflicts of interest.

Authors ought to pre-register future studies in clinical trial databases. One should also follow guidelines for reporting of results, including flow charts for participation and attrition, e.g. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, <http://www.prisma-statement.org>), CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, <http://www.consort-statement.org>) and STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, <https://www.strobe-statement.org>).

Use of lead-in periods can make drug therapies appear more effective than they will be in clinical practice.

## **Conclusion**

We found 189 studies on patients with depression who had used antidepressants for six months or more. Although we have not summarized the results of the included studies, we have pointed to some aspects that might weaken the confidence in these results (e.g. conflicts of interest and lack of protocol registration).

---

# Forord

Folkehelseinstituttet har på forespørsel fra Vestre Viken Helseforetak kartlagt kunnskapsgrunnlaget om effekt og bivirkninger av langtidsbehandling med antipsykotika og antidepressiver. Den første rapporten om antipsykotika ble publisert i september 2018 og var en systematisk oversikt. Denne rapporten er et forskningskart over antidepressiver, det vil si at vi bare kartlegger hva som er gjort uten å rapportere resultatene.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: seniorforsker Geir Smedslund, Folkehelseinstituttet
- Interne prosjektmedarbeidere: Hilde H. Holte, Gunn Elisabeth Vist, Severin Zinöcker
- Eksterne prosjektmedarbeidere: Arne Vaaler, Joar Øveraas Halvorsen, Trond Aarre, Lars Tanum.

Takk til Aleksandra Pirnat, Maria Julia Bidonde Torre, og Johanne Wahl for hjelp til screening av litteratur. Takk også til Anders Huitfeldt, Helene Sandberg, Vigdis Underland, Marte Handal og Ingvild Kirkehei for deltakelse i planleggingsfasen av prosjektet. Takk til Ingrid Harboe og Elisabet Hafstad for utarbeidelse og gjennomføring av litteratursøk. Takk til Signe Flottorp for intern fagfellevurdering. Vi vil rette en spesiell takk til Arne Vaaler, som i tillegg til å være medlem av arbeidsgruppen på kort varsel påtok seg å være ekstern fagfelle på utkast til den endelige rapporten.

Oppgitte interessekonflikter: Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Kåre Birger Hagen  
*fagdirektør*

Hege Kornør  
*avdelingsdirektør*

Geir Smedslund  
*prosjektleder*

---

# Innledning

I Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten står det: «Depresjon er en bred og heterogen diagnosegruppe, der sentrale symptomer er senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi.» (1). Videre står det at andre vanlige symptomer er redusert konsentrasjon og oppmerksomhet, redusert selvfølelse og selvtillit, skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse, negative og pessimistiske tanker om fremtiden, tretthet, initiativløshet og beslutningsvegring, tanker og planer om selvmord, søvnforstyrrelser, redusert eller økt appetitt, angst, psykomotorisk retardasjon eller agitasjon.

Diagnostisert depresjon har en 12 måneder prevalens på mellom 1 % og 10 % av befolkningen og utgjør en av de største sykdomsbyrdene i vårt samfunn. I løpet av livet opplever hver femte person å få en depresjonsdiagnose (1). Ubehandlete episoder har typisk en varighet på 3 til 12 måneder (2).

I følge reseptregisteret ([www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)) var det i 2018 i underkant av 333 000 brukere av antidepressiver i Norge. Dette tilsvarer omtrent 63 brukere per 1000 innbyggere. Disse fikk utlevert i underkant av 103 millioner døgndoser til en verdi av nesten 310 millioner kroner i 2018. Antall brukere per tusen innbyggere har ligget stabilt i overkant av 60 hvert år mellom 2004 og 2018 ([www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)). Vi vet lite om hvilken indikasjon disse medikamentene er forskrevet på. Det er grunn til å tro at en betydelig andel er på andre indikasjoner enn depresjon.

De gjeldende nasjonale retningslinjene ble utgitt i 2009 og skiller mellom mild og moderat til alvorlig depresjon (1). Pasienter med mild depresjon skal normalt behandles i primærhelsetjenesten, og tiltak kan være rådgivning, fysisk trening og selvhjelp. Pasienter med moderat til alvorlig depresjon kan behandles både i primær- og i spesialisthelsetjenesten. «Ved første forekomst av alvorlig depresjon hos en pasient bør man vurdere en kombinasjon av antidepressiver og strukturert psykologisk behandling [...]» (Nasjonale retningslinjer) (1).

I diagnosemanualen International Classification of Diseases (ICD-10) deles klinisk depresjon inn i mild depressiv episode (fire av ti symptomer), moderat depressiv episode (fem til seks symptomer) og alvorlig depressiv episode (syv eller flere symptomer, med eller uten psykotiske symptomer) (3). Symptomene bør være til stede i to uker eller mer, og hvert symptom bør være til stede mesteparten av dagen. En ordliste er i Vedlegg 1.

---

## Vurdering av egenskaper ved studiene som kan gi mindre tillit til resultatene

---

I tillegg til å kartlegge hva som er studert, har vi også sett på forhold ved studiene som kan si noe om hvor stor tillit vi kan ha til resultatene.

**Type publisasjon:** Dersom man skal studere effekter av behandling, er det beste designet en randomisert studie, men dersom man er interessert i bivirkninger er det en fordel å følge flest mulig pasienter over lengst mulig tid. Da kan kohortstudier eller kasus-kontrollstudier være hensiktsmessige.

**Dose:** For å få en rettferdig sammenlikning av to typer medikamenter bør både medikamentet som undersøkes og sammenlikningsmedikamentet gis i doser som er antatt virksomme uten å gi for mye bivirkninger. Dersom for eksempel medikamentet som undersøkes gis i en antatt terapeutisk dose (daglig definert døgndose, [DDD]) og sammenlikningsmedikamentet gis i for lav eller for høy dose, så er ikke dette en rettferdig sammenlikning.

**Sammenlikning:** Dersom man gir en såkalt passiv placebo, er det mange pasienter som vil kunne forstå om de har fått medikamentet eller ikke, hvis medikamentet gir bivirkninger, hvilket en passiv placebo ikke gjør (4). I et slikt scenario vil derfor studien i realiteten ikke være blindet. Noen forskere forsøker å unngå en slik situasjon ved å bruke en aktiv placebo, som ikke inneholder virkestoff med antatt effekt mot depresjon, men som kan gi liknende bivirkninger som det aktive medikamentet (5). Men det er dyrere å utvikle aktive placeboer enn passive, og mange vil hevde at passive placeboer er bra nok for å undersøke effekt. Vi har uansett kartlagt forholdet mellom aktive og passive placeboer i eksisterende forskning.

**Frafall/flytdiagram:** Det er viktig at man ikke mister for mange deltakere i løpet av en studie, fordi de som faller fra kan være systematisk ulike de som gjennomfører behandlingen. Et flytdiagram hjelper leserne med å få oversikt over hvor mange som falt fra underveis, og hvorfor, i de ulike fasene av studien.

**Metode for å samle inn bivirkninger:** I noen studier gjør man ikke en aktiv innsats for å registrere bivirkninger, men registrerer hva som blir rapportert spontant. Da kan man risikere en under-registrering av bivirkninger. Det finnes instrumenter for systematisk innhenting av bivirkninger i kliniske studier (6).

**Tidligere bruk av antidepressiver:** Det har vært hevdet at langvarig bruk av antidepressiver kan forårsake permanente forandringer i hjernen (7). Dette er det ikke faglig konsensus om og det er vanskelig å undersøke, blant annet fordi man av etiske og praktiske årsaker ikke kan randomisere mennesker til å bruke eller ikke bruke antidepressiver over lengre tid. For å avklare dette viktige spørsmålet bør man ideelt sett undersøke pasienter som aldri tidligere har brukt antidepressiver (antidepressiver-naive),

for å være sikre på hvilken effekt antidepressiver har, dersom man gir disse medikamentene ved en førstegangsdepresjon (8).

**Forskningsspørsmål:** Vi har forsøkt å kartlegge hvilke studier som har undersøkt effekten av lang tids bruk av antidepressiver sammenliknet med ingen bruk (effekten av å bruke). En annen problemstilling var å undersøke hva som skjer, dersom en gruppe som har brukt antidepressiver med god effekt fortsetter å bruke medikamentet eller medikamentene, sammenliknet med en gruppe som slutter brått med antidepressiver (effekten av å slutte).

**Interessekonflikter** En Cochraneoversikt fra 2017 viste at studier som er finansiert av legemiddelindustrien har både mer positive konklusjoner og mer positive resultater enn studier som ikke er finansiert av industrien (9). En annen Cochrane-oversikt fra 2019 konkluderte med at systematiske oversikter med forbindelser til legemiddelindustrien har mer positive konklusjoner og har lavere metodisk kvalitet enn oversikter som ikke har slike interessekonflikter (10). Det var imidlertid usikkert om finansielle interessekonflikter var assosiert med resultatene av de systematiske oversiktene (8). Dette er kontroversielt, og mange hevder at forskere beholder sin faglige integritet selv om de mottar finansiell støtte fra industrien. Det blir også hevdet at det nesten ikke ville være forskere igjen dersom man skulle forby interessekonflikter i forskning. Vi antar at det uansett er nyttig å kartlegge omfanget av interessekonflikter.

**Inklusjon basert på «lead-in» periode:** Mange legemiddelstudier har en forstudie hvor legemidlet utprøves før selve studien starter. Bare pasienter som har god effekt av legemidlet og som ikke har bivirkninger i forstudien får være med i hovedstudien. Det går et skille mellom kliniske studier som er «explanatory» og de som er «pragmatic» (11). Bruk av mange eksklusjonskriterier og «lead-in» periode gjør at man undersøker hvor effektivt medikamentet kan være («explanatory»). På den annen side vil studier med få eksklusjonskriterier og ingen «lead-in» periode («pragmatic») antagelig gi et bedre bilde av effekt og bivirkninger i vanlig klinisk praksis.

**Forhåndsregistrering av protokoll i register over kliniske studier:** I løpet av de siste par tiårene er det opprettet internasjonale fora med nettsider hvor forskere oppfordres til å forhåndsregistrere alle studier før de starter med å inkludere pasienter (12). Tanken bak dette er at det kan hjelpe til med å redusere antall gjennomførte studier som ikke blir publisert på grunn av manglende effekt, og for å gjøre det vanskeligere å endre aspekter ved studien basert på resultatene. I protokollen registrerer man hvilke utfall som skal rapporteres og hvordan de skal rapporteres. Mange tidsskrifter krever i dag en slik forhåndsregistrering for å publisere artikler. Vår kartlegging gir informasjon om i hvor stor grad forskere bak studier om antidepressiver har forhåndsregistrert sine studier.

---

## Forskningsspørsmål

---

Vårt overordnede forskningsspørsmål er: Hva finnes av forskning (antall og type

forskningsrapporter) om effekter og bivirkninger av behandling med antidepressiver hos pasienter med depresjon med behandlingsvarighet på seks måneder eller lengre, sammenliknet med annen behandling? I tillegg har vi kartlagt noen forhold som kan tenkes å svekke tilliten til resultatene i de inkluderte studiene.

---

# Metode

---

## Forskningskart

---

Et forskningskart er en litteraturoversikt over et definert forskningsspørsmål der man på en systematisk og vitenskapelig måte kartlegger eksisterende forskning på et spesielt tema. På den måten vil man kunne bidra til å identifisere hvilke forskningsspørsmål som ennå ikke har blitt undersøkt og vise vei for framtidig forskning (13;14).

Vi har utarbeidet rapporten i henhold til Campbell Collaboration sitt rammeverk for evidence and gap maps (<https://www.campbellcollaboration.org/evidence-gap-maps.html>). Dette vil blant annet si at vi har en forhåndsspesifisert prosjektplan (Vedlegg 2), at vi har en systematisk søkestrategi (Vedlegg 3), at vi har klare inklusjons- og eksklusjonskriterier som vi anvender på en systematisk måte (jfr. prosjektplan), og at vi rapporterer alle relevante studier på en systematisk måte.

## Inklusjon/eksklusjon

Vi søkte både etter systematiske oversikter, metodevurderinger og primærstudier. Vi inkluderte primærstudier med kvantitative forskningsdesign med og uten kontrollgruppe. Studier uten kontrollgrupper ble inkludert, da store observasjonsstudier med lang oppfølgingstid kan gi mer informasjon om bivirkninger enn randomiserte studier med kort oppfølgingstid. Vi inkluderte kun studier med publikasjonsår 1986 eller senere. Dette fordi det var da de første studiene av fluoksetin ble publisert. Vi hadde ingen begrensninger på språk i litteratursøket, men inkluderte bare studier som var publisert på skandinaviske språk eller engelsk. I det følgende bruker vi akronymet «PICO» som står for **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison, **O**utcome.

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



**I (intervensjon/tiltak):** Langtids monoterapi med antidepressiver. Med «monoterapi» mener vi behandling med én type antidepressiver. Tilleggsbehandling med for eksempel benzodiazepiner ble inkludert. Vi inkluderte også behandlinger som kombinerer antidepressiver med andre, ikke-medikamentelle tiltak (for eksempel psykoterapi/psykososiale). «Langtids» defineres her som seks måneder eller mer. Vi har tatt utgangspunkt i det internasjonale ATC-systemet som publiseres av *WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology* (ATC står for Anatomical Therapeutic Chemical Classification System og finnes på [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).

Vi inkluderte følgende ATC-koder:

- N06A B Selektive serotoninreopptakshemmere
- N06A X (Andre antidepressiver), unntatt N06A X01 – Oxitriptan, N06A X02 – Tryptophan, N06A X05 – Trazodone, N06A X06 – Nefazodone, N06A X09 – Viloxazine, N06A X14 – Tianeptine, N06A X22 – Agomelatine, N06A X25 - Hyperici herba
- N06A G (monoaminreopptakshemmere type A)

Vi ekskluderte følgende ATC-koder:

- N06A A - Ikke-selektive monoaminreopptakshemmere og trisykliske antidepressiver (TCA).

Det står i dagens retningslinjer at trisykliske antidepressiver (TCA) ikke skal gis i terapeutiske doser, kun lavdose behandling av andre typer symptomer (søvn, smerte, urinblære)(1)antidepressiver.

**C (comparator/sammenlikning):** placebo, ingen behandling, annen behandling uten antidepressiver.

**O (outcome/utfall):** Vi har notert hvilke utfall som var rapportert og har forsøkt å dele inn i effekter og bivirkninger. Utfall som vi på forhånd bestemte oss for å registrere var: symptomer (selvrapporterte, klinikervurderte, pårørendevurderte), remisjon, frafall fra behandling, antall døgn innlagt, deltakelse i arbeidslivet, kognitiv fungering, og livskvalitet. Bivirkninger som vi planla å registrere var: vektøkning, hodepine, svette, skjelvninger, seksuelle forstyrrelser, impotens, søvnforstyrrelser, hjerterytmeforstyrrelser, blodtrykk (både høyt og lavt), hjertebank, munntørrehet, og forstoppelse.

**Studiedesign:** Systematiske oversikter, randomiserte studier, ikke-randomiserte studier og observasjonsstudier med og uten kontrollgruppe, kasus-kontrollstudier. Vi sjekket også inkluderte systematiske oversikter for primærstudier som ikke ble fanget opp i de elektroniske søkene.

**Søkestrategi:** Fullstendig søkestrategi ble utarbeidet i samarbeid med en forskningsbibliotekar og dialog med oppdragsgiver. Søkestrategien ligger i Vedlegg 3.

Vi har søkt (i mai 2019) i følgende databaser: The Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, Embase og PsycINFO. For at ikke antall søketreff skulle bli uhåndterbart, begrenset vi søket til 'long-term', 'years', 'months', 'follow-up', 'cohort', 'longitudi-

nal' eller 'disease course' i tittel eller sammendrag. Alle legemiddelstudier skal rapporteres til myndighetene, men ikke alle studier blir publiserte. Derfor søkte vi også i [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov), hvor alle studier skal registreres.

### **Utvelgelse av studier**

To forskere har, uavhengig av hverandre, lest igjennom alle referansene som ble identifisert i litteratursøket, og valgt ut relevante referanser basert på inklusjonskriteriene. Utvelgelsen skjedde først på bakgrunn av tittel og sammendrag, og deretter ved lesing av fulltekst. Eventuelle uenigheter ble løst gjennom diskusjon, eller ved å involvere en tredje forsker, om nødvendig.

### **Konseptuelt rammeverk – Koding**

For å gi hver enkelt studie faglige relevante merkelapper, har vi i samarbeid med arbeidsgruppen utarbeidet et rammeverk og en kodebok som en del av prosjektet. Vi har brukt EPPI Reviewer 4 software for å kode de inkluderte studiene (se <https://eppi.ioe.ac.uk/eppireviewer-web/home>).

Kategoriene vi har brukt i kodingen er: publiseringsår, studiedesign og forskningsspørsmål, frafall, karakteristika ved deltagerne (alder, kjønn, diagnose, førstegangs/tilbakevendende/alvorlighet), type og dose antidepressivum (høy/lav), tillegg av psykoterapi/psykososiale tiltak/annen medikamentell behandling, behandlingsperiode, oppfølgingsperiode, kontrolltiltak, og type, utfallsmål/bivirkninger. Vi har også kodet noen aspekter ved studiene som potensielt kan skape systematiske skjevheter i resultatene (blant annet forhåndsregistrering av protokoll, interessekonflikter, bare inkludering av deltakere med kjent positiv respons på antidepressiver). Den fullstendige kodeboken ligger i Vedlegg 4.

To personer har, uavhengig av hverandre, kategorisert de utvalgte oversiktene og primærstudiene. Vi piloterte kodeboken før vi begynte kodingen. Eventuelle uenigheter ble løst med diskusjon. Vi har hatt løpende dialog med oppdragsgiver og den eksterne faggruppen for å sikre at det norske fagfeltets hovedinteresser ble ivaretatt.

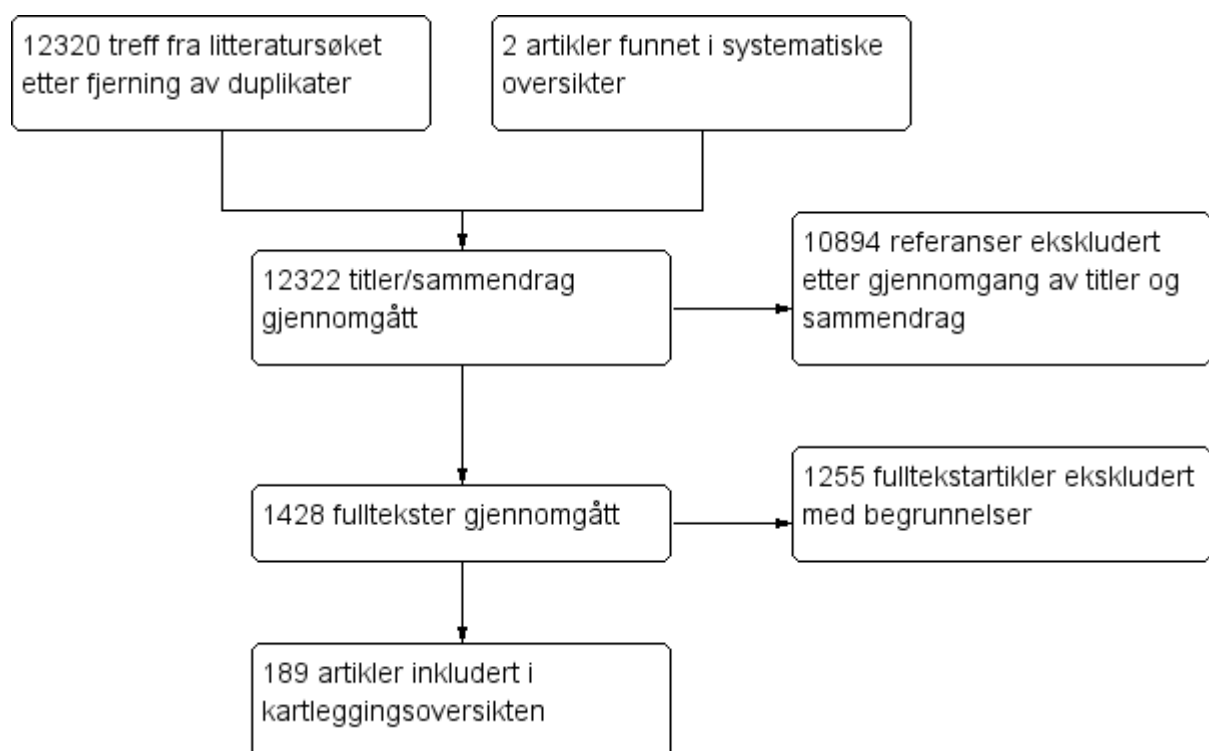
Et forskningskart er, som beskrevet over, en oversikt over og beskrivelse av omfang og type forskningslitteratur som finnes på et område. Vi har ikke vurdert den metodiske kvaliteten på eller gjengitt resultater fra studiene. Resultatene i en systematisk kartleggingsoversikt presenteres på en enkel måte,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

### **Fagfellevurdering**

I arbeidet med dette forskningskartet benyttet vi oss av en ekstern fagfelle (Vaaler) som også var del av en gruppe eksterne medarbeidere som er fagfolk på området. Prosjektplanen er utarbeidet i samarbeid med oppdragsgiver (PM og flere andre i Vestre Viken HF). Vi har konsultert oppdragsgiver om spørsmål som har oppstått underveis i prosessen.

# Resultater

Figur 1 viser inklusjonsprosessen hvor vi først gjennomgikk mer enn 12 tusen titler og sammendrag og deretter over 1400 fulltekstartikler. Vi inkluderte 189 artikler (15-203). En liste over ulike begrunnelser for eksklusjon av fulltekster og forekomst av de ulike begrunnelsene ligger i Vedlegg 5.



**Figur 1. Inkludering av studier**

---

## Beskrivelse av studiene

---

De inkluderte studiene var publisert mellom 1986 og 2019. Deltakerne var diagnostisert med depresjon og hadde fått ett av de inkluderte antidepressivene som er beskrevet i metodedelene. Behandlingstiden hadde vært mer enn seks måneder. Vi har hentet ut alle utfall og negative hendelser (adverse events) som var rapportert i studiene, samtidig som vi har markert hvilke utfall/negative hendelser som vi hadde i prosjektplanen.

---

## Litteratursøking

---

Vi skrev i prosjektplanen at vi skulle søke i Epistemonikos. Dette ble ikke gjort. Vi antok at publiserte studier var dekket uten å søke i Epistemonikos. Vi søkte i Clinicaltrials.gov den 7. februar 2020 på «Major Depressive Disorder», «Antidepressants» og «long-term». Vi fant 74 treff på Ongoing studies. Etter å ha sett nærmere på registrerte opplysninger om 22 studier, fant vi 12 som vi tror oppfyller våre inklusjonskriterier. De ligger i Vedlegg 6.

---

## Relevante studier i inkluderte oversikter

---

Vi gikk gjennom de seks inkluderte oversiktsartiklene for å undersøke om det var noen studier som ikke var fanget opp i vårt litteratursøk. Vi fant ingen flere relevante studier i Karyotaki 2016 (97), i Kok 2011 (116), i KokoAung 2015 (117), eller i Machmutow 2019 (131). I Sim 2016 (177) fant vi én studie som vi inkluderte (51). Fra Wilkinson 2016 (199) fant vi også én relevant som vi inkluderte (78). Vi inkluderte altså kun to studier som vi fant i våre inkluderte oversikter og som vi ikke hadde funnet gjennom litteratursøket.

---

## Vurdering av inkluderte studier

---

Vi har trukket ut data fra de 189 inkluderte studiene og kodet data ut fra kodeboken. En person (GS) har tatt ut data på alle studiene, og en annen person (GEV, HHH eller SZ) har sjekket kodingen.

Basert på hva vi fant og for at resultatene skulle bli mer oversiktlige, gjorde vi noen endringer i kodeboken. Vi gjorde ytterligere endringer basert på kommentarer fra den eksterne faggruppen.

Publiseringsår ble rapportert i 5-års kategorier i stedet for enkeltår.

Etter råd fra faggruppen ble ICD-diagnosene tatt bort, da diagnosene i de fleste tilfeller var basert på DSM-systemet.

Andel kvinner ble delt opp i flere kategorier. I stedet for bare å kode om det var flere eller færre enn 50 prosent kvinner i studien, kodet vi om til tolv kategorier.

Dose var opprinnelig ikke kategorisert. Vi noterte dosen i fritekst for hver studie. Deretter brukte vi DDD for å lage kategorier for høy og lav dose.

For sammenlikningsgrupper hadde vi i utgangspunktet bare en kategori for «other active treatment». Etter forslag fra den eksterne faggruppen kodet vi for ulike typer av psykoterapi (f.eks. psychodynamic therapy, cognitive therapy, etc.).

Frafall viste seg å være vanskelig å kode. Det kan være «lost to follow-up», men det kan også for eksempel være antall som gikk ut av studien, fordi de fikk tilbakefall. Mange av studiene hadde flere faser (akutt, «continuation», maintenance»), og det var ikke alltid helt klart i hvilke(n) fase(r) frafallene forekom. Vi innførte derfor en variabel for om studien hadde et flytdiagram. Dette gjør rapporteringen av en studie mer oversiktlig og anbefales i dag i *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (204). Den første utgaven av PRISMA kom i 2009.

Listen vår over utfall som vi laget på forhånd viste seg å være for kort, og vi har forsøkt å registrere alle utfall som er rapportert i alle inkluderte studier. Dette gjelder også for bivirkninger. Her laget vi også overordnede kategorier basert på inndeling av organer i Felleskatalogen (205). Etter forslag fra faggruppen laget vi også en kode for hvordan bivirkninger var innhentet; gjennom spontan rapportering eller på en systematisk måte.

---

## Etikk

---

Vi har ikke vurdert etikk i denne kartleggingsoversikten.

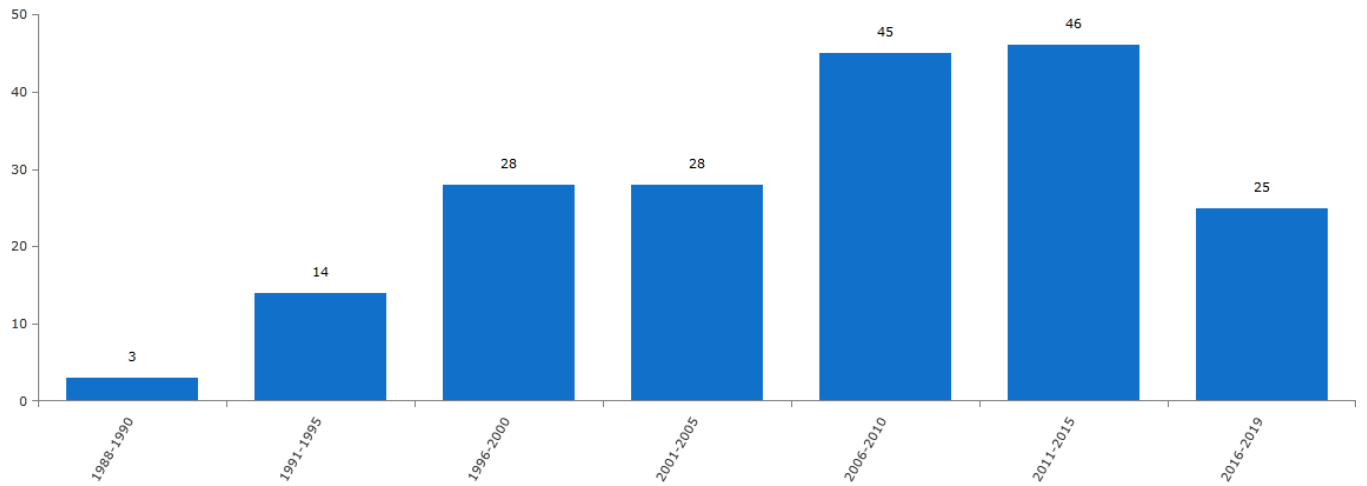
---

## Resultater av kartleggingen

---

### Publikasjonsår

Figur 2 viser antall publiserte studier i femårsperioder. Den femårsperioden hvor det ble publisert flest studier var 2011-2015, med 46 studier, etterfulgt av perioden 2006-2010. Det er en tendens til at antall studier har økt i perioden. Det kan være flere studier i perioden 2016-2019, da litteratursøket ble gjort forholdsvis tidlig i 2019 og perioden er kortere enn fem år.



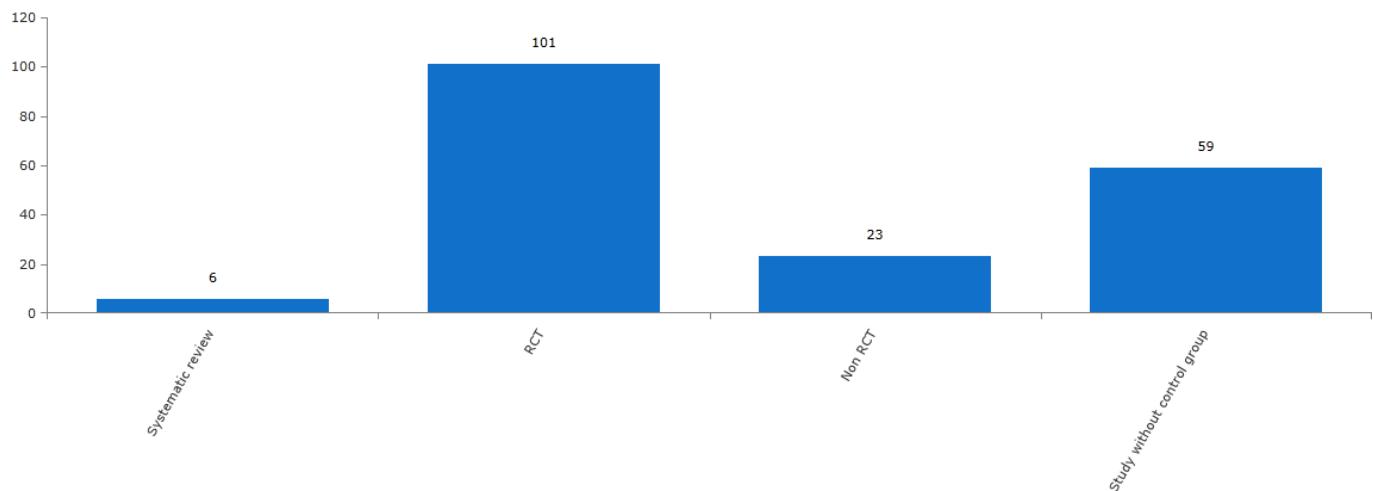
**Figur 2. Antall publiserte studier per femårsperiode 1986-2019**

---

## Type publikasjon

---

Figur 3 viser at vi bare fant seks systematiske oversikter (97;116;117;131;177;206). Vi har ikke kvalitetsvurdert dem.



**Figur 3. Antall studier fordelt på publikasjonstype**

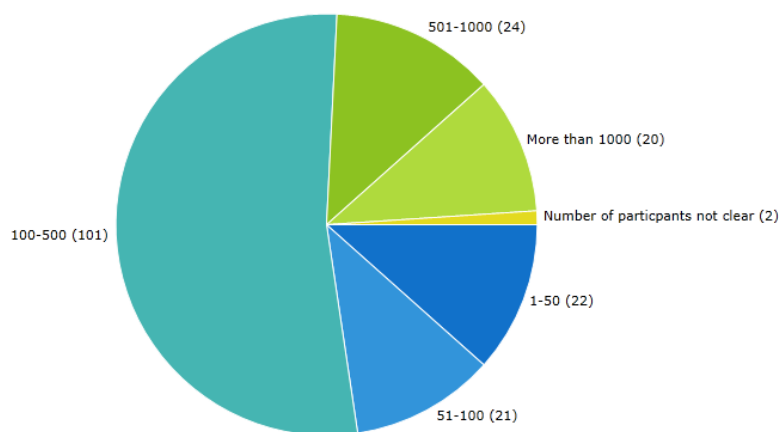
Det var flest randomiserte studier (n=101), og den nest største kategorien var studier uten kontrollgruppe (n=59).

---

## Antall deltakere

---

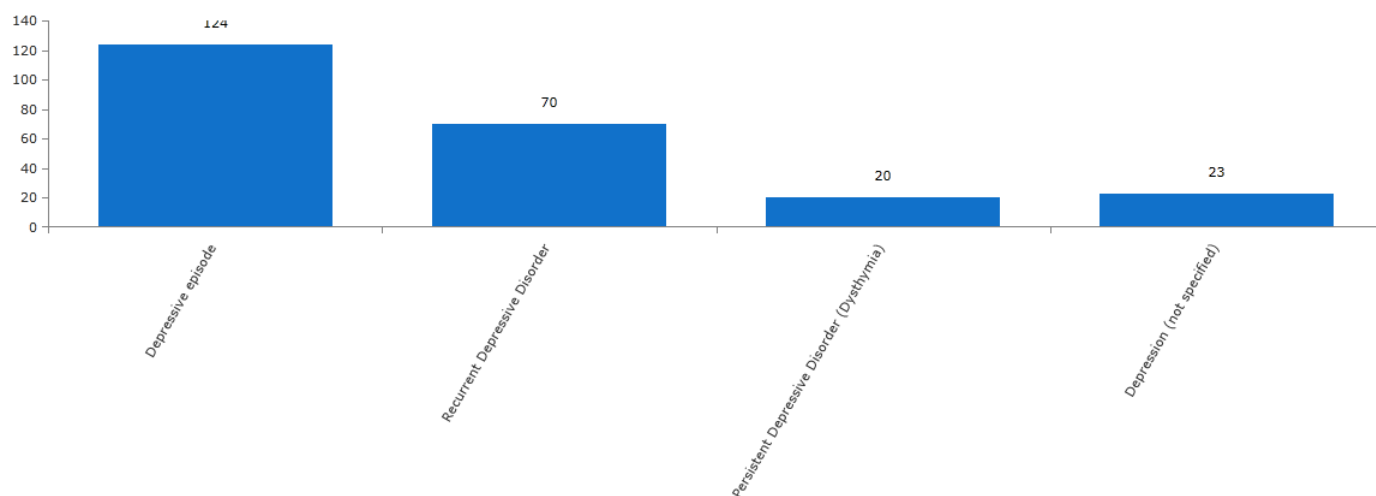
Figur 4 viser at de fleste studiene hadde mellom 100 og 500 deltakere. Det var 13 prosent som hadde mellom 501 og 1000 deltakere og 11 prosent som hadde mer enn 1000.



**Figur 4. Antall deltakere i de inkluderte studiene**

## Diagnoser

Figur 5 viser at den største diagnosekategorien var «depressive episode» (n=124), fulgt av «recurrent depressive disorder» og «persistent depressive disorder». I noen studier var det inkludert flere diagnoser, slik at totalen her blir større enn antall inkluderte studier.

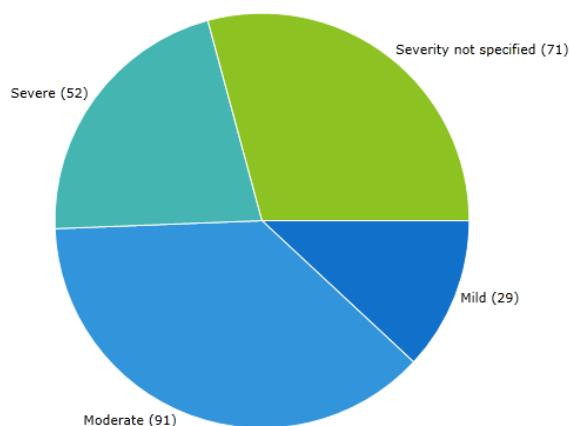


**Figur 5. Diagnosekategorier i de inkluderte studiene**

## Alvorlighet av depresjon

Det var vanskelig å kode alvorlighet av depresjon. Vi brukte rapportering av *Hamilton Depression Inventory (207)* (HAM-D; 10-17 er mild, 18-23 er moderat og >24 er alvorlig). Videre brukte vi *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (208)* (MADRS; 7-19 =

mild, 20-34 = moderat og >34 = alvorlig). Noen ganger var det rapportert *Clinical Global Impressions Scale* (209)(CGI; 0-2 = normal, 3 = mild, 4-5 = moderat og 6-7 = alvorlig). Det var også noen ganger rapportert *Beck Depression Inventory* (210)(BDI; 0-9 = minimal depresjon, 10-18 = mild, 19-29 = moderat og 30-63 = alvorlig). Der vi var usikre skåret vi flere kategorier, slik at summen blir større enn antall inkluderte studier. Figur 6 er et paiadiagram som viser fordelingen av diagnoser i de inkluderte studiene.



**Figur 6. Fordelingen av diagnoser i de inkluderte studiene**

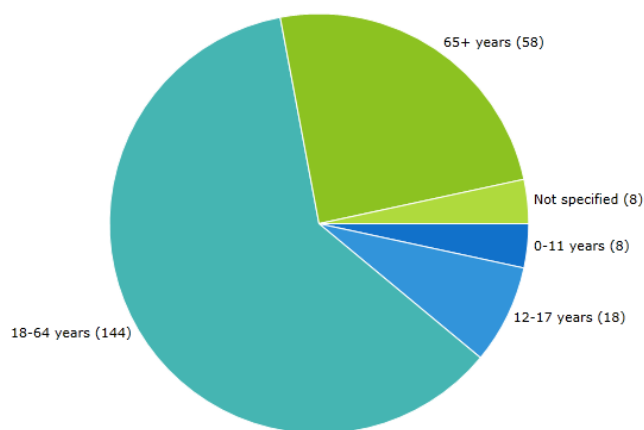
---

## Alder

---

Dersom en studie bare oppga gjennomsnittsalder, brukte vi denne. Dersom studien oppga variasjonsbredde, krysset vi av for flere kategorier (Hvis det for eksempel sto «age 15-79 years», krysset vi av for 12-17, 18-64 og 65+). De fleste studiene hadde gjennomsnittsalder i 40-årene, og disse ble kodet i kategorien 18-64 år. Noen studier ble kodet både som 18-64 og som 65+. Det var forholdsvis få barn og unge. Figur 7 viser aldersfordelingen i de inkluderte studiene.

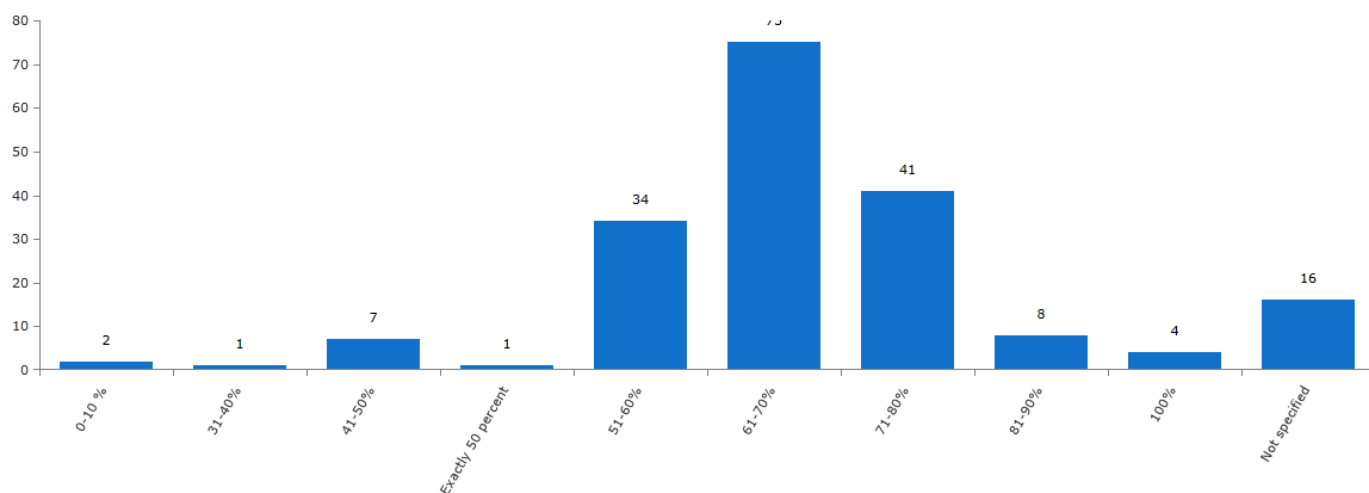




**Figur 7. Aldersfordelingen i de inkluderte studiene**

## Kjønnsfordeling

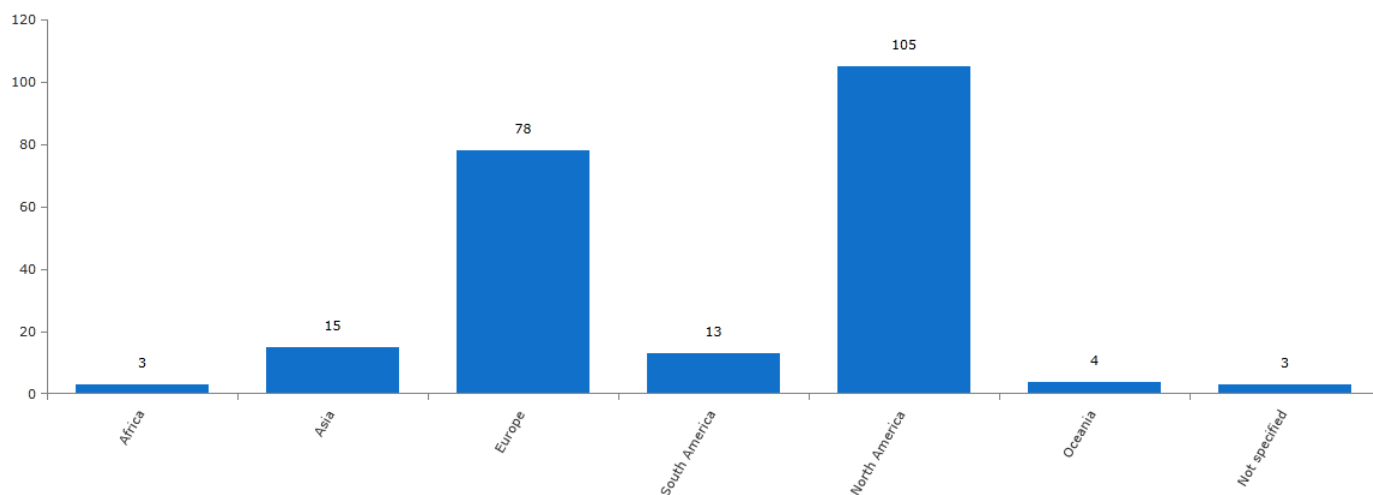
Det var en svært skjev kjønnsfordeling. Det var bare ti av studiene hvor det var flere menn enn kvinner, og én studie hadde like mange av hvert kjønn. Det var flest studier hvor det var mellom 61 og 70 prosent kvinner (75 studier). I fire studier var det bare kvinner. Figur 8 viser prosentfordelingen av kvinner i de inkluderte studiene.



**Figur 8. Prosentandel kvinner i de inkluderte studiene**

## Geografisk(e) område(r)

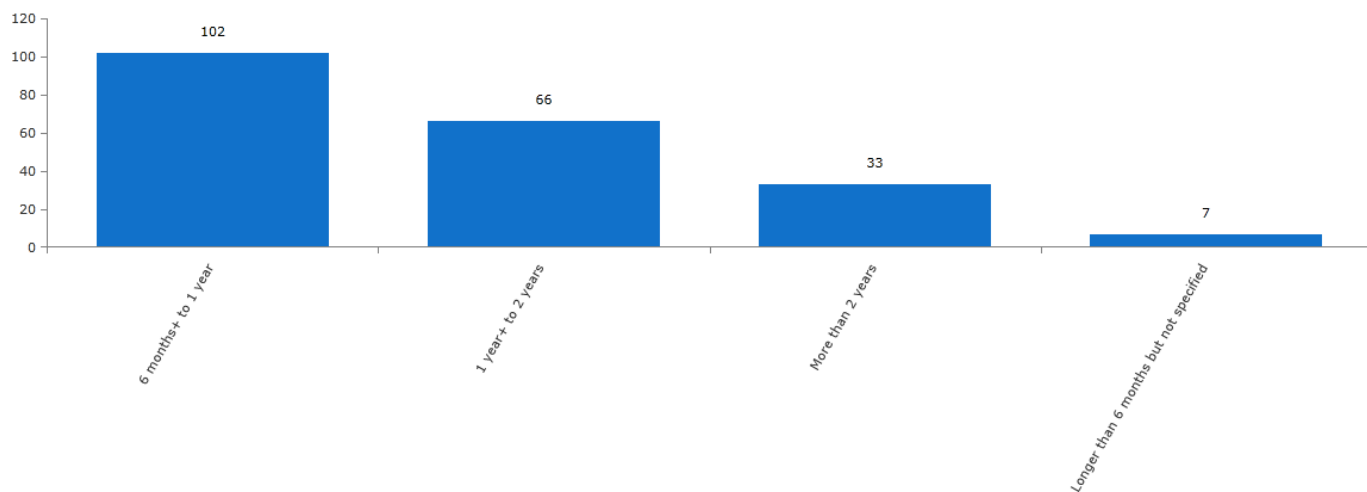
Nord-Amerika og Europa sto for nesten alle studiene. Det var noen multisenterstudier som var gjennomført i flere verdensdeler, så totalen blir større enn antall studier. Figur 9 viser hvilke verdensdeler studiene har vært utført i.



**Figur 9. De inkluderte studiene fordelt på hvilken verdensdel de er utført i**

## Behandlingslengde

Den største kategorien var studier med behandlingslengde mellom 6 og 12 måneder. Nesten 89 prosent av studiene hvor behandlingslengden var rapportert hadde behandlingslengde på to år eller mindre. I syv av studiene (60;73;76;82;97;177;193) fant vi ikke ut hvor lenge deltakerne hadde blitt behandlet, men vi vurderte det slik at det var lenger enn seks måneder. Figur 10 viser behandlingslengden fordelt på de inkluderte studiene.



**Figur 10. Behandlingslengde fordelt på de inkluderte studiene**

---

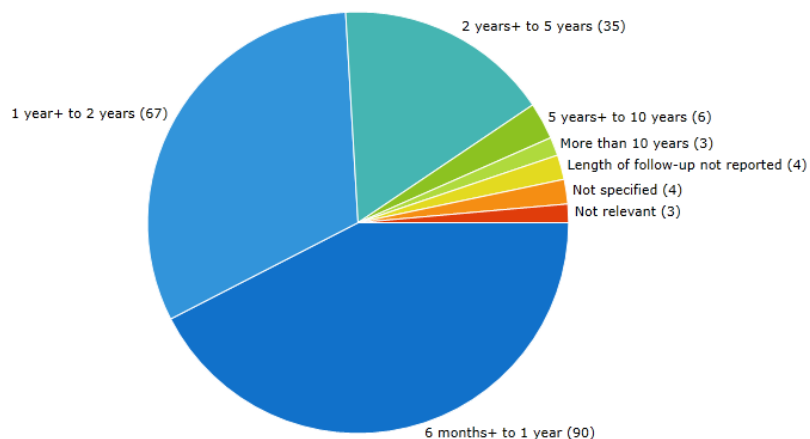
## Oppfølgingslengde

---

Selv om varighet på behandling og varighet på oppfølging i prinsippet er enkelt å skille, var det ikke slik i praksis. Når det for eksempel står «length of study» kan dette være lengde på oppfølgingen eller lengde på behandling. Men i studier hvor inklusjon skjer fortløpende kan det være uklart hvor lenge den enkelte deltaker har blitt behandlet. I mange tilfeller er behandlingstid lik oppfølgingstid, men de kan også være forskjellige.

Det ser ut som 83 prosent har blitt fulgt opp i inntil to år, mens bare 22 prosent har blitt fulgt opp to til ti år, og bare tre studier har en oppfølgingstid på over ti år.

KokoAung (117) m. fl. har publisert en systematisk oversikt hvor enkelte av de inkluderte studiene har oppfølgingstid over ti år, mens Peselow (151) og Mao (132) er henholdsvis en prospektiv kohortstudie og en registerstudie. Figur 11 er et paidiagram som viser oppfølgingslengden fordelt på de inkluderte studiene.



**Figur 11. Oppfølgingslengde fordelt på de inkluderte studiene**

---

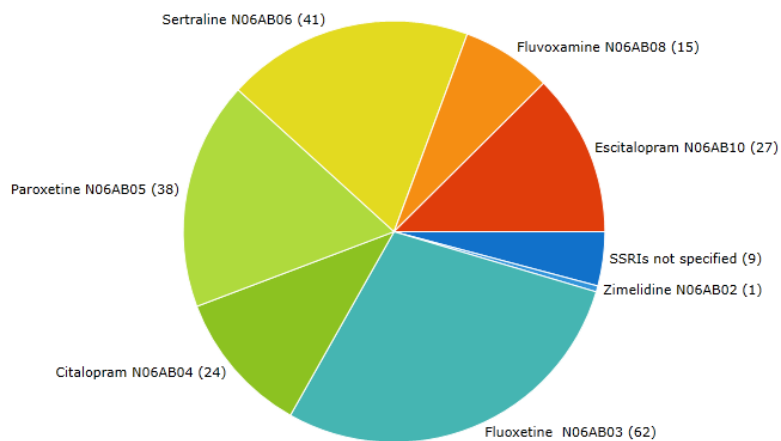
## Type antidepressivum

---

Vi har valgt å presentere resultatene for hver kategori av antidepressivum. Figur 12 er et paidiagram som viser hvor mange studier som har gitt de enkelte medikamentene innenfor gruppen SSRI.

### Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

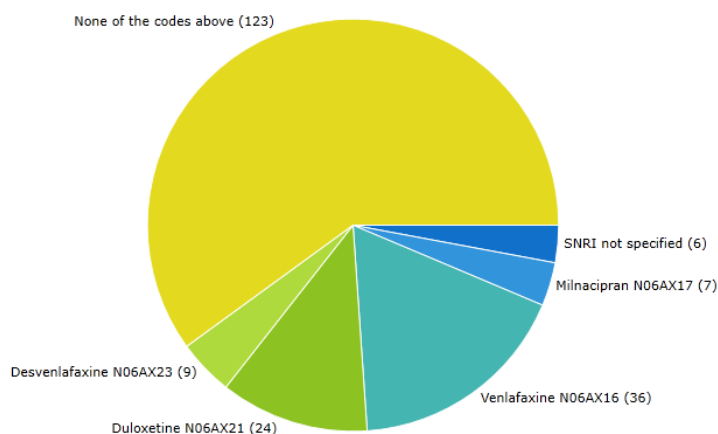
De mest studerte preparatene innenfor denne gruppen er fluoksetin, sertralin, og paroksetin. Merk at det var ingen studier som hadde gitt alaproclate eller etoperidone. Disse preparatene kan imidlertid være inkludert i kategorien «SSRIs not specified».



**Figur 12. Fordelingen av studier på de enkelte medikamentene innenfor gruppen SSRI**

### Selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)

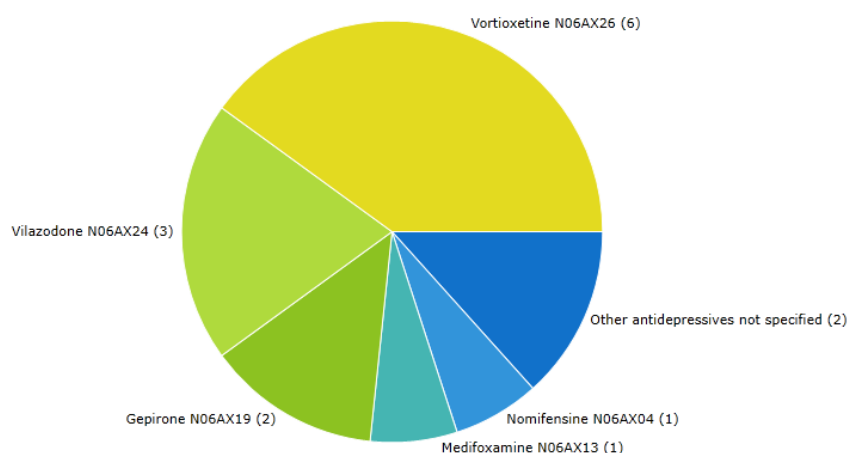
Figur 13 viser at det er venlafaksin og duloksetin som er mest studert innenfor gruppen av SNRI.



**Figur 13. Fordelingen av medikamentene innenfor gruppen SNRI**

### Andre antidepressiver

Figur 14 er et pidiagram som viser at det er Vortioteksin som er mest studert i gruppen «andre antidepressiver», fulgt av Vilazodone. Minaprine, Bifemelane, Oksaflozane, Pivagabine, og Selegiline er ikke eksplisitt undersøkt, selv om disse kan inngå under «Other antidepressives not specified».



**Figur 14. Fordelingen av studier på de enkelte medikamentene innenfor gruppen «andre antidepressiver»**

### **Selektive noradrenalinreopptakshemmere (NRI)**

Her er det fem studier på reboksetin (15;19;91;177;189).

### **Noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere (NDRI)**

Her fant vi åtte studier med bupropion (32;45;73;84;177;179;198;203).

### **Reseptorantagonister**

Innenfor denne kategorien fant vi 23 studier; 20 med mirtazapine (19;21;25;26;34;37;60;73;84;91;107;108;124;141;169;177;182;196;199;203) og tre med mianserin (91;111;177).

### **Reversible, selektive monoaminoksidase A-hemmere (RIMA)**

Her fant vi fire studier med moclobemide (37;123;137;186).

### **Antidepressiver, ikke spesifisert**

Det var syv studier hvor vi ikke kunne fastslå hvilke medikamenter som ble brukt (70;71;97;112;123;175;177). Det kan være at det her er brukt medikamenter som ikke er på vår inklusjonsliste.

### **Flere antidepressiver**

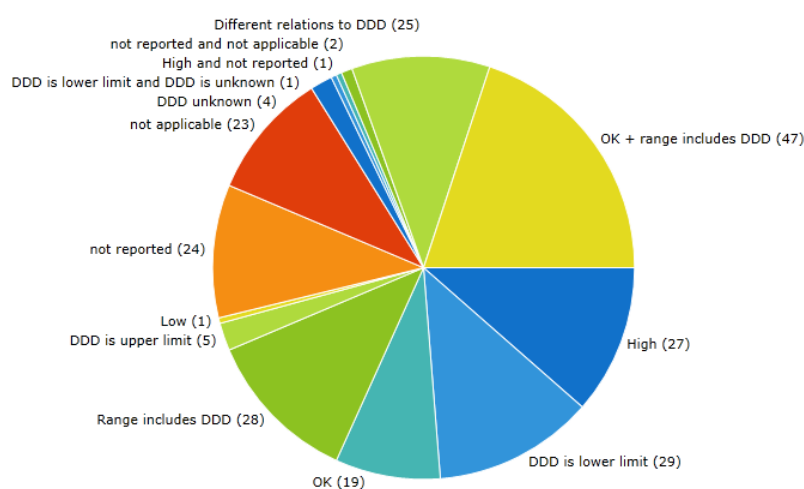
Relatert til dette var det ni studier hvor det var flere antidepressiver (20;30;31;35;36;62;89;90;187). Her kan det skjule seg både inkluderte og ekskluderte antidepressiver.

---

## Dose

---

For å skille mellom høy og lav dose, tok vi utgangspunkt i *WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology* sin liste over ATC-koder med tilhørende definert døgndose. Definert døgndose (forkortes DDD) er en internasjonal, standardisert måleenhet for legemiddelforbruk og fastsettes av Verdens helseorganisasjon (WHO). WHO definerer at DDD er «antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne. Vi brukte følgende nettside: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).



**Figur 15. Ulike doser av antidepressiver i de inkluderte studiene**

Figur 15 viser fordelingen av dosekategorier i de inkluderte studiene. «High» betyr at alle fikk en dose som var høyere enn DDD eller at gjennomsnittsdosen var høyere enn DDD. «DDD is lower limit» betyr at alle fikk minst DDD. «OK» betyr at dosen var lik DDD. Noen ganger var det oppgitt variasjonsbredde for dosen som inkluderte DDD (range includes DDD). I bare fem studier fikk pasientene DDD eller mindre (DDD is upper limit). Bare én av de 189 inkluderte studiene gav alle lavere dose enn DDD.

Det var 24 studier hvor det var oppgitt navn på preparater, men ikke oppgitt dose. I 23 studier var det ikke oppgitt navn på preparat (bare «several antidepressives», «SSRIs not specified» etc.) og vi kodet disse som «not applicable». Ikke alle preparater som har en ATC-kode har en oppgitt DDD (4 studier med DDD unknown). «Different relations to DDD» ble kodet i 25 studier. Dette var studier med flere preparater og hvor for eksempel ett preparat var gitt i høy dose og et annet var gitt i lav dose.

---

## Sammenlikning

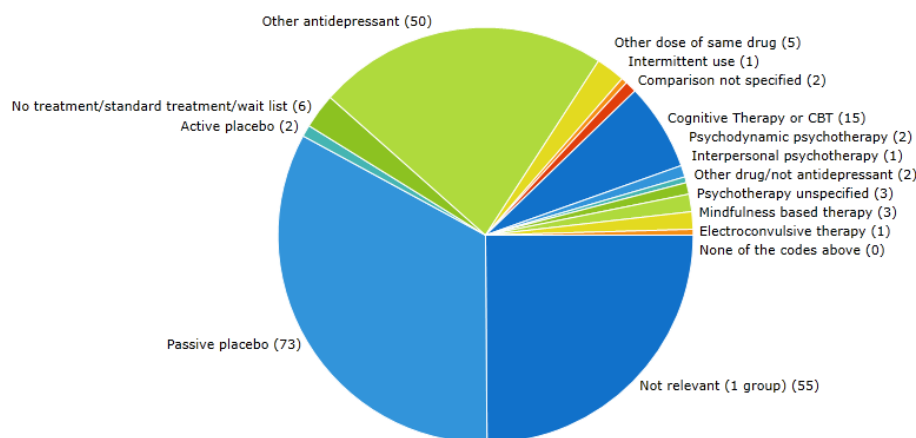
---

Som vist i Figur 16 nedenfor, kodet vi femten ulike sammenlikninger. Dette er flere enn hva som sto i prosjektplanen. Vi hadde ikke registrert i prosjektplanen at vi skulle inkludere studier som sammenliknet to antidepressiver med hverandre. Derfor er det en mulighet for at noen studier med sammenlikning av to antidepressiver ble ekskludert på bakgrunn av tittel og sammendrag. I den eksterne fagfelleevalueringen av utkastet til

ferdig rapport foreslo fagfellen at vi skulle kartlegge psykososiale tiltak mer spesifikt. Vi har altså skilt mellom for eksempel kognitiv og psykoterapi og psykodynamisk terapi selv om dette ikke sto i prosjektplanen.

I 55 av studiene var det bare én gruppe, altså ingen sammenlikning. Den største gruppen var passiv placebo. Det var bare to studier (87;104) som eksplisitt rapporterte at de brukte en aktiv placebo. Det var 74 studier hvor det bare sto at det var brukt placebo. Vi kodet disse som passiv placebo, selv om vi ikke kan utelukke at noen av dem brukte aktiv placebo. Vi antar imidlertid at de ville ha nevnt det hvis de brukte aktiv placebo.

En relativt stor andel av studiene (26 prosent) hadde sammenliknet to ulike antidepressiver. Det var bare 23 studier hvor antidepressiver var sammenliknet med en eller annen type psykoterapi, og her var kognitiv atferdsterapi/kognitiv terapi undersøkt flest ganger.



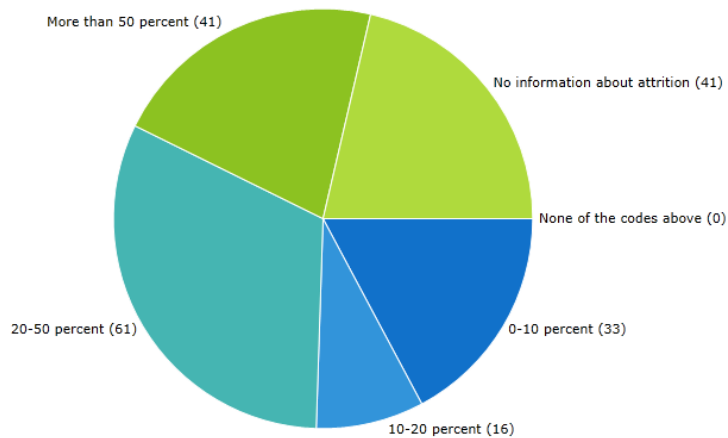
**Figur 16. Sammenlikningsgrupper i de inkluderte studiene**

---

## Frafall/flowchart

---

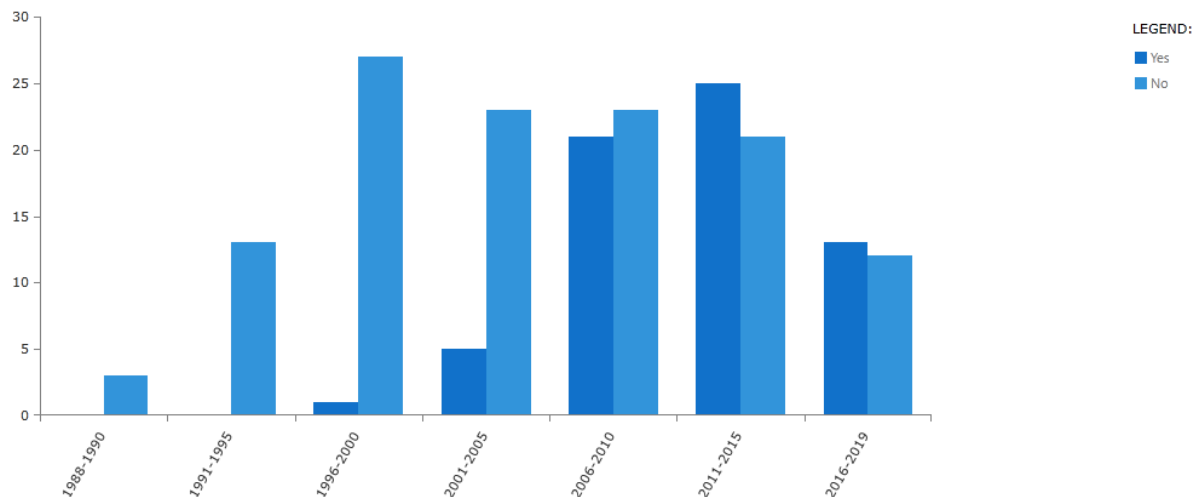
Vi er usikre på kodingen av frafall fordi dette var uklart rapportert i mange studier. Dersom en studie hadde både en akutfase og en vedlikeholdsfase, forsøkte vi å rapportere hvor mange som falt fra i løpet av vedlikeholdsfasen. Som vist i Figur 17 var det hele 42 studier hvor vi ikke kunne fastslå hvor stort frafallet var. I de studiene hvor frafallet var tydeligere rapportert, var den største kategorien 20-50 prosent frafall.



**Figur 17. Frafall i studiene**

I tillegg til å rapportere frafall har vi kodet hvilke studier som inkluderte et flytdiagram. Det var totalt 66 studier (35 prosent) som hadde flytdiagram og 123 studier (65 prosent) som ikke hadde det. Figur 18 viser hvor mange som hadde flytdiagram fordelt på årene studiene var publisert. I årene fra 1988 til og med 1997 var det ingen som hadde flytdiagram. Deretter ble det vanligere. For periodene 1996-2000 og 2001-2005, var prosentandelen som hadde flowchart henholdsvis 4 og 18. I periodene 2006-2010, 2011-2015 og 2016-2019 var flytdiagram anbefalt, og da var prosentandelen henholdsvis 49, 54, og 52. Men det er altså fortsatt bare omtrent halvparten av studiene som har dette i dag selv om det har blitt anbefalt internasjonalt siden 2009.





**Figur 18. Prosentandel av studiene med flytdiagram fordelt på 5-årsperioder**

## Utfall

Tabell 1 nedenfor er lister over utfall som var rapportert i studiene sortert på antall studier. Utfallene som vi hadde forhåndsspesifisert er markert med grønt. Det var 265 av 318 (83 prosent) utfall som tilhørte våre forhåndsdefinerte kategorier. Det vanligste utfallet var at klinikerne hadde vurdert symptomer med et av de vanligste instrumentene som HAM-D, MADRS, eller CGI (Clinician assessed symptoms). Ellers var det mange som hadde rapportert tilbakefall, selv-rapporterte symptomer eller remisjon/tid til remisjon. Livskvalitet var også ofte rapportert, samt diverse laboratorietester (som vi ikke har kodet mer detaljert), arbeidsfungering og sosial fungering. Ellers var det mange utfall som bare forekom 1-3 ganger. Pårørende-vurderte utfall var definert av oss på forhånd, men vi fant ikke at noen av studiene hadde rapportert dette.

**Tabell 1. Alle utfall rapportert i de inkluderte studiene (forhåndsdefinerte utfall er markert med grønt).**

Utfall	Antall
Only adverse events	18
Not reported	6
None of the codes above	5
Not reported	6
Clinician assessed symptoms	91
Relapse/Recurrence	76
Self-reported symptoms	36
Remission (or time to remission)	30
Quality of life	23
Laboratory measures	18
Work functioning	8
Social functioning	5

Blood pressure	3
Hospitalization	3
Weight	3
Cognition	2
Intraocular pressure and anterior segment parameters	2
Vital signs	2
Arterial stiffness	1
Balance	1
Blood chemistry	1
Bone mineral density	1
ECG (electrocardiogram)	3
Equilibrium	1
Hematology	1
Glycogen synthase kinase-3B	1
Lipid profile	1
Liver function	1
Physical health	1
Poor neonatal adaption	1
Postural reflexes	1
Pulse	1
Sexual function	1
Sleep variables	1
Time to rehospitalization	1
Time to response	1
Urinalysis	1

---

## **Bivirkninger/negative hendelser/plager**

---

Listen som vi laget i prosjektplanen over bivirkninger var alt for kort til å fange opp alt som var rapportert i de inkluderte studiene. Vi har forsøkt å rapportere alle bivirkninger som opptrådte etter mer enn seks måneders bruk av antidepressiver i de inkluderte studiene.

Totalt var det 1027 ulike negative hendelser som var rapportert i de 189 studiene (Vedlegg 7). Det var 468 (46 prosent) av disse som vi hadde forhåndsdefinert. I 65 studier var det ikke rapportert bivirkninger, og i syv studier var disse ikke spesifisert. I to studier var det oppgitt at det ikke var noen negative hendelser. Vedlegg 7 viser også de enkelte negative hendelsene/plagene i alfabetisk rekkefølge.

Vi har ikke skilt mellom alvorlige og mindre alvorlige bivirkninger. Det er heller ikke mulig å fastslå om plagene skyldes medikamentene. Plagene kan ha oppstått i behandlingsperioden uavhengig av behandlingen.

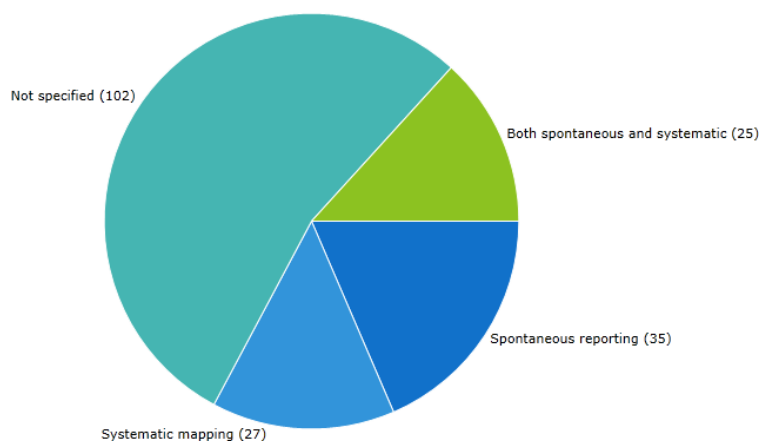
For de overordnede kategoriene basert på organsystemene i Felleskatalogen (205) fant vi følgende fordeling: «Airways/Immune System» (n=18), «Behavioral» (n=2), «Death» (n=6), «Eye» (n=3), «Endocrine» (n=194), «Gastrointestinal» (n=161), «General» (n=161), «Heart» (n=24), «Heart/Vessel» (n=4), «Immune System» (n=2), «Infections/Immune/Examinations» (n=25), «Injuries/Complications» (n=24), «Kidney/Urinary Tract» (n=12), «Liver/Bile» (n=2), «Mental» (n=107), «Mental/Heart» (n=2), «Metabolism/Nutrition» (n=47), «Neurological/Musculo-Skeletal» (n=309), «Tumor» (n=2), «Reproductive/Breast» (n= 13), «Skin» (n=5), «Vessel» (n=12), «Airways» (n=46).

---

## Metode for å samle inn data om bivirkninger

---

Figur 19 er et paiadiagram som viser hvilke metoder som ble brukt for å samle inn data om bivirkninger. I noen studier ble det rapportert at de noterte alle bivirkninger som pasientene/behandlerne rapporterte spontant. Noen ganger ble det gjort en systematisk kartlegging hvor man brukte spesielle skjemaer/maler for å registrere bivirkninger. Det var også noen studier hvor begge metodene tilsynelatende ble brukt. Men i nesten 54 prosent av studiene var vi ikke i stand til å finne ut hvordan data om bivirkninger ble samlet inn.



**Figur 19. Metoder som ble brukt for å samle inn data om bivirkninger i de inkluderte studiene**

---

## Tidligere bruk av antidepressiver

---

I hele 165 studier var det ikke eksplisitt rapportert om deltakerne hadde brukt antidepressiver før. Det var bare 12 studier hvor vi kodet deltakerne som «naive» (37;55;60;70;106;113;132;134;172;182;187;190).

---

## Forskningsspørsmål

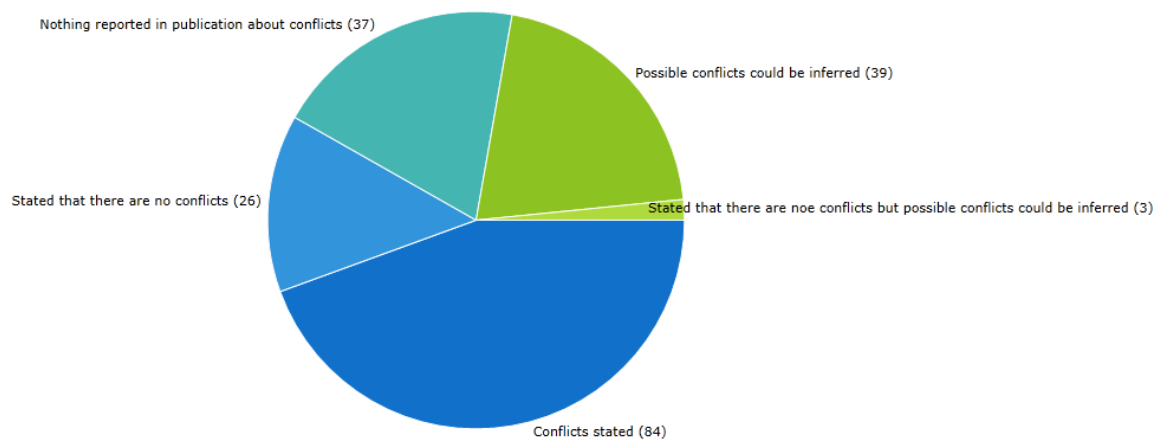
---

Det vanligste forskningsspørsmålet var effekten av å bruke antidepressiver (112 studier). I litt færre tilfeller (98 studier) var bivirkninger en problemstilling. I 60 studier undersøkte man effekten av å stoppe bruk av antidepressiver. I noen studier kunne vi kode flere kategorier, slik at summen blir større enn 189.

---

## Interessekonflikter

---



**Figur 20. Interessekonflikter i forhold til legemiddelindustrien**

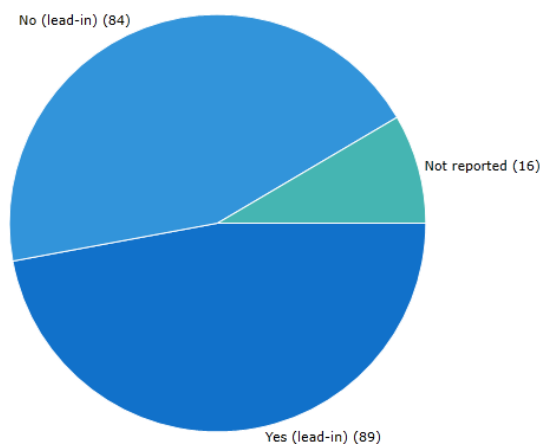
Figur 20 er et paiadiagram som viser hvordan vi vurderte interessekonflikter i de inkluderte studiene. Den største kategorien var den hvor det var oppgitt interessekonflikter (n=84). I 39 studier vurderte vi at det kunne være mulige interessekonflikter selv om det ikke var oppgitt noe om dette. I tre artikler som eksplisitt oppga at det ikke var interessekonflikter, sto det likevel at forfatterne hadde hatt oppdrag for legemiddelindustrien. Det var bare i 14 prosent av studiene (n=26) at det var oppgitt at det ikke var interessekonflikter, og vi heller ikke fant grunn til å anta dette.

---

## Inklusjon basert på «lead-in» periode

---

Figur 21 er et paidiagram som viser i hvilken grad de inkluderte studiene brukte en «lead-in» periode for å finne deltakere som hadde god respons på antidepressiver. Den største gruppen var den hvor inklusjon var basert på positiv respons på et preparat i en «lead-in» studie (n=89). I nesten like mange tilfeller vurderte vi at det ikke var brukt en slik «lead-in».



**Figur 21. Inklusjon i studiene basert på «lead-in» periode**

---

## Ønskede og uønskede utfall

---

Det viste seg at det var komplisert å skille mellom ønskede (positive) og uønskede (negative) utfall. Mange utfall kan formuleres som enten positive eller negative. «Antall døde» er for eksempel negativt, mens «antall overlevende» er positivt. Vi registrerte at 94 studier rapporterte både positive og negative utfall, 27 studier rapporterte bare negative utfall, og 69 studier rapporterte bare positive utfall.

---

## Forhåndsregistrering av protokoll i register over kliniske studier

---

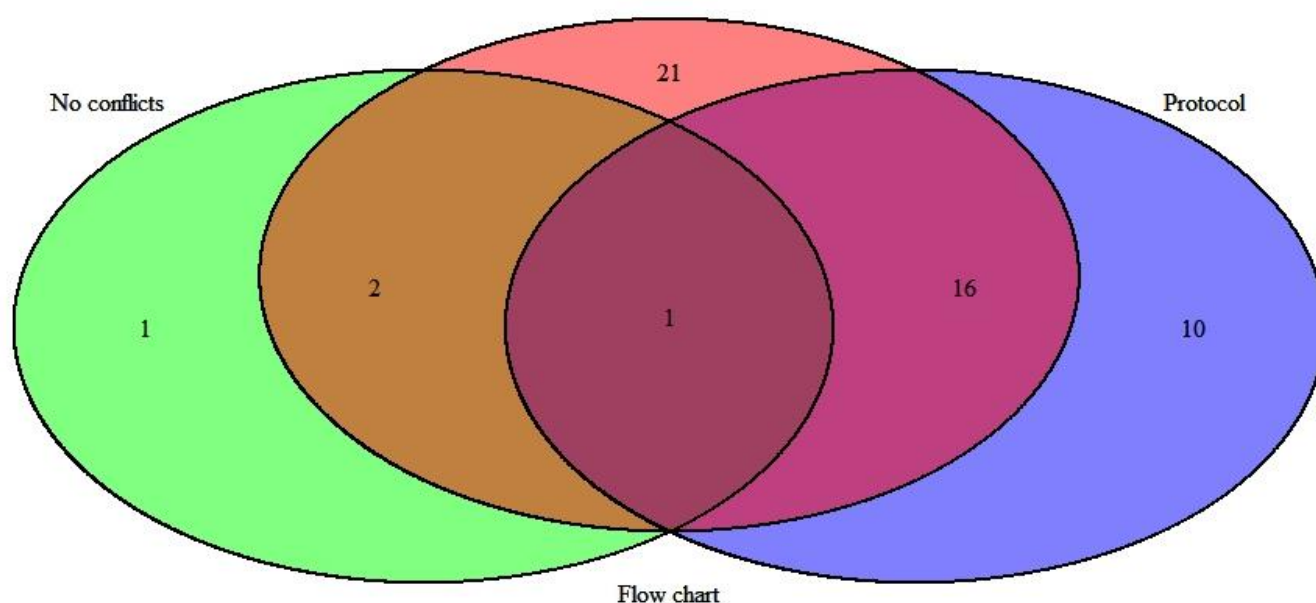
I 80 prosent av studiene (n=152) var det ikke referert til noen registrert protokoll. Før 2004, da *the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* gjorde det kjent at de ikke lenger ville publisere studier som ikke var forhåndsregistrert i et register over kliniske studier, fant vi at bare 2 av 61 (3 %) studier hadde registrert protokoll. De to første som hadde protokoll var begge publisert i 2002. I den første perioden etter denne beslutningen (2004-2006) fant vi ingen som registrerte protokollen. Men det kan ta mange år fra en studie er startet opp før den blir publisert. I 2007 kom *the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA)* som gjorde det obligatorisk å registrere protokoll. Da skjedde det en brå forandring – andelen som registrerte protokoll steg fra null til 34 prosent. Etter 2011 har det imidlertid vært en utflating.

**Tabell 2. Andel studier som forhåndsregistrerte protokollen fordelt på publikasjonssår**

Periode	Andel som registrerte protokoll	Prosentandel
1986-2003	2 av 64	3,1
2004-2006	0 av 19	0
2007-2010	13 av 38	34
2011-2019	27 av 77	35

### Studiene sett i sammenheng med noen ulike metodeaspekter

Nedenfor har vi tatt for oss de 101 studiene som var randomiserte studier. Figur 22 er et venndiagram som viser kombinasjoner av hvor mange av de randomiserte studiene som rapporterte ingen interessekonflikter hadde inkludert et flytdiagram og som hadde forhåndsregistrert en protokoll.

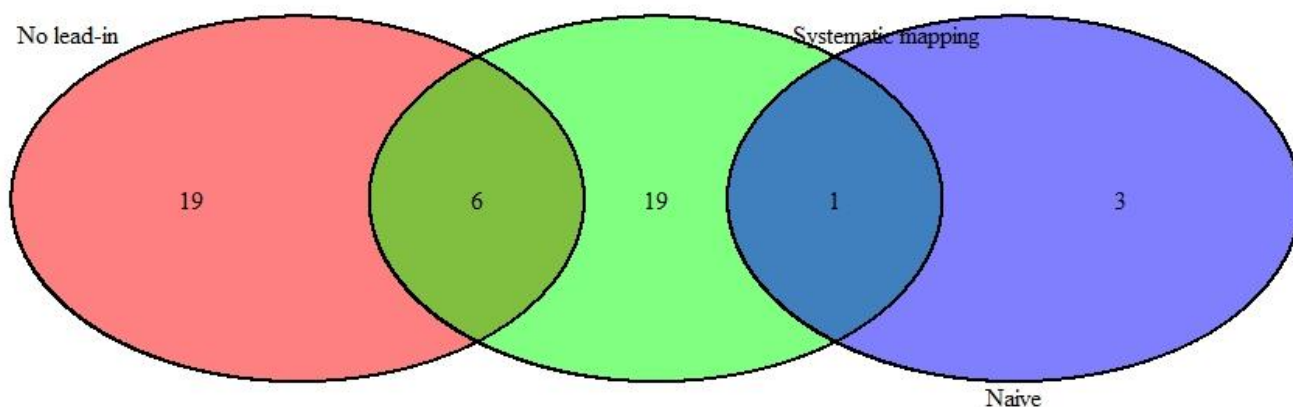


**Figur 22. Kombinasjoner av tre metodeaspekter (unngå interessekonflikter, inkludere flytskjema, forhåndsregistrere protokoll) i randomiserte studier (n=51)**

Tallene i figuren summerer seg til 51. Det betyr at det var 51 randomiserte studier (av 101) som hadde oppfylt minst ett av de tre kriteriene (mangel på interessekonflikter, flytdiagram, forhåndsregistrert protokoll). Det var altså 51 (50 prosent) av randomiserte studier som ikke hadde oppfylt noen av de tre kriteriene. Boblen til venstre viser at det var fire randomiserte studier (1+2+1) som ikke hadde interessekonflikter. Den midtre boblen viser at det var 40 randomiserte studier som hadde inkludert et flytdiagram (21+16+1+2). Den høyre boblen viser at det var 27 randomiserte studier som hadde forhåndsregistrert en protokoll. Helt i midten kommer det fram at det var bare én randomisert studie (90) som oppfylte alle de tre kriteriene. Det blå feltet helt til

høyre leses som at det var ti randomiserte studier som hadde forhåndsregistrert protokoll, men som ikke oppfylte noen av de andre to kriteriene.

Vi har også sett på tre andre kriterier: om det ikke var brukt en «lead-in» periode for å utelukke deltakere med dårlig/manglende respons på antidepressiver (no lead in), om det var brukt en systematisk metode for å samle inn bivirkninger (systematic mapping), og om deltakerne i studiene ikke hadde brukt antidepressiver før studien (antidepressiver-naive). Figur 23 er et venndiagram som viser kombinasjoner av disse blant de 101 RCT'ene.



**Figur 23. Kombinasjoner av tre andre metodevalg (unngå «lead-in» periode, bruke systematisk innhenting av bivirkninger, bruke antidepressiver-naive deltakere) i randomiserte studier (n=47)**

Tallene i Figur 23 summerer seg til 48. Det betyr at det var 48 RCT'er som hadde oppfylt minst ett av de tre kriteriene (unngå «lead-in» periode, bruke systematisk innhenting av bivirkninger, bruke antidepressiver-naive deltakere). Det var altså 53 (52 prosent) av RCT'ene som ikke hadde oppfylt noen av de tre kriteriene. Her er det ikke overlapp mellom alle de tre ellipsene. Det var altså ingen RCT'er som oppfylte alle tre kriteriene. Det var bare 25 (25 prosent) som ikke hadde «lead-in». Det var 26 studier som hadde brukt en systematisk metode for å samle inn bivirkninger. Og bare fire RCT'er hadde rapportert at deltakerne var naive til antidepressiver.

---

## Interaktive boblediagrammer

---

Vår kartlegging innbefatter også interaktive boblediagrammer laget ved hjelp av EPPI Reviewer. Figur 24 er en skjermdump av et slikt interaktivt diagram. I radene har vi lagt antidepressiver i tre nivåer (overordnet, hovedtype [f.eks. SSRI] og enkeltpreparat). I kolonnene ligger bivirkninger i to nivåer slik vi har rapportert tidligere i rapporten. Størrelsen på boblene er proporsjonal med antall studier i hver celle.



**Figur 24. Eksempel på interaktivt boblediagram med rapporterte bivirkninger i sammenheng med ulike typer antidepressiver.**

Boblene er klikkbare, og Figur 25 viser hva som kommer opp dersom man klikker på den største boblen i Figur 24.



X 62 References Filter

<input checked="" type="checkbox"/> Adverse effects broa... <input type="checkbox"/> rhinitis <input type="checkbox"/> pharyngolaryngeal ... <input type="checkbox"/> respiratory distress <input type="checkbox"/> pharyngitis <input type="checkbox"/> Adjustment disorder <input type="checkbox"/> decreased width in... <input type="checkbox"/> abnormal vision <input type="checkbox"/> decreased intraocu... <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input checked="" type="checkbox"/> hyperglycemia <input type="checkbox"/> hypokalaemia <input type="checkbox"/> menstrual problems <input type="checkbox"/> hot flushes <input type="checkbox"/> abdominal cramps <input type="checkbox"/> abdominal pain <input type="checkbox"/> alanine aminotrans... <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Diarrhea	<p><b>A controlled comparison of sertral...</b>  <i>Van Moffaert ; M ; Bartholome F ; Co...</i>          1995</p> <p><b>A double-blind efficacy and safety...</b>  <i>Emslie G J; Prakash A ; Zhang Q ; P...</i>          2014</p> <p><b>A double-blind efficacy and safety...</b>  <i>Atkinson S D; Prakash A ; Zhang Q ; ...</i>          2014</p> <p><b>Acute and longer-term safety resu...</b>  <i>Emslie G J; Wells T G; Prakash A ; Z...</i>          2015</p> <p><b>Are antidepressants equally effect...</b>  <i>Buoli M ; Melter C C; Caldiroli A ; Alt...</i>          2015</p> <p><b>Assessing rates and predictors of...</b>  <i>Rothschild A J; Dunlop B W; Dunner...</i>          2009</p> <p><b>Assessment of safety and long-te...</b>  <i>Kennard B D; Silva S G; Mayes T L; ...</i>          2009</p> <p><b>Changes in weight during a 1-year...</b>  <i>Michelson D ; Amsterdam J D; Quitki...</i>          1999</p>	<p><b>A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression</b></p> <p>In a double-blind multicentre trial in patients with major depression, the efficacy and the tolerability of sertraline were compared with those of fluoxetine, during an eight-week acute treatment phase followed by a 24-week continuation treatment phase in treatment responders. A total of 165 patients who met DSM III-R criteria for moderate to severe major depression were randomized to receive either sertraline or fluoxetine for short-term and continuation treatment with initial daily dosages of either 50 mg of sertraline or 20 mg of fluoxetine. In the event of an inadequate response after 4 weeks of double-blind therapy these doses could be doubled. Both treatment groups demonstrated similar improvements on both the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS), during the acute phase as well as during the continuation phase. Both sertraline and fluoxetine were</p>
--	--	--

**Figur 25. Eksempel på visning etter å ha klikket på en boble i det interaktive diagrammet.**

Det går fram av Figur 25 at det er 62 referanser som kombinerer bruk av fluoksetin med rapport om hyperglykemi (høyt blodsukker). Referanselisten kommer i den midterste kolonnen, og til høyre ser vi sammendraget til Van Moffaert og medarbeidere fra 1995. Under sammendraget er det en lenke til fulltekst til artikkelen.

Klikker man på den lille boblen skrått ned til venstre for den største boblen i Figur 24, ser man at her skjuler det seg bare én studie som handler om citalopram og diabetes mellitus.

De interaktive diagrammene gjør det også mulig for brukeren å velge ut subgrupper blant de ulike variablene. I stedet for å vise alle med hyperglykemi som har brukt fluoksetin, kan man for eksempel begrense visningen til personer over 65 år med tilbakevendende og alvorlig depresjon.

Lenker til de interaktive forskningskartene: [www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-utfall.html) og

[www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html](http://www.nornesk.no/forskningskart-antidepressiv/forskningskart-over-type-antidepressiv-og-bivirkninger.html)

---

# Diskusjon

---

## Hovedfunnene fra den systematiske kartleggingen

---

Vi har inkludert 189 studier publisert mellom 1986 og 2019 hvor pasienter med depresjon har fått antidepressiver i en periode på minst seks måneder. Litt over halvparten av studiene er randomiserte studier. Deltakerne er i hovedsak mellom 18 og 64 år med et flertall av kvinner fra Europa og Nord-Amerika. Dosene som er gitt av antidepressiver er i stor grad høyere enn de definerte daglige døgndosene.

De mest undersøkte preparatene innenfor gruppen av SSRI er fluoksetin, sertralin og paroksetin (141 studier). Venlafaksin og duloksetin utgjør den største andelen innenfor gruppen av SNRI (59 studier). Andre antidepressiver er mindre forsket på.

Bare to studier har brukt aktiv placebo, mens 74 brukte passiv placebo.

Mange studier (n=49) sammenliknet to antidepressiver mot hverandre og 56 studier hadde ingen sammenlikningsgruppe. Det var få studier som sammenliknet antidepressiver med psykososiale tiltak.

Før 1996 var det ingen publikasjoner som hadde flytdiagram. Etter at PRISMA retningslinjene (204) kom i 2009 økte andelen til omtrent 50 prosent.

Det var bare 14 prosent av studiene hvor det ikke var interessekonflikter.

Etter at det ble innført strengere regler for å forhåndsregistrere en protokoll i et register har andelen med protokoll ligget i overkant av 30 prosent.

---

## Styrker og svakheter

---

### Mulige begrensninger ved kartleggingsoversikter

Den åpenbare begrensningen ved kartleggingsoversikter sammenliknet med systematiske oversikter er at vi ikke kan si noe om resultatene av de inkluderte studiene. Kartleggingsoversikten kan ses på som et verktøy for forskere, klinikere og andre interesserte for å finne hva som er forsket mye (nok) på og hvor det er kunnskapshull.

## Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

På grunn av det systematiske og omfattende litteratursøket i flere databaser er sannsynligheten høy for at de fleste relevante studier er identifisert. En svakhet er at vi har basert oss utelukkende på publiserte studier. En annen svakhet kan være såkalt selektiv rapportering av utfall/bivirkninger. Med dette mener vi muligheten for at forfatterne velger å rapportere bare de utfallene som det er gunstig å rapportere hvis de har hentet data på mange utfall. Dette kunne vi ikke undersøke fordi vi ikke har sjekket for samsvar mellom protokoll og artikkel. Legemiddelindustrien sender inn såkalte «Clinical Study Reports» (CSRs) til myndighetene som kan være på mange tusen sider (211). Det er ikke alle studiene som blir publisert i tidsskrifter, og det er vist at resultater kun basert på publiserte studier ikke nødvendigvis samsvarer med de som kommer fram dersom man bruker CSRs (212). Tidsskriftartikler er ofte korte og beskriver ikke alltid studiene tilstrekkelig detaljert. Dette kan ha medført at kodingen vår av de inkluderte studiene er mangelfull.

---

## Hvor generaliserbare er resultatene?

---

Fordi all informasjon i denne kartleggingsoversikten er basert på deltakere i studier, vet vi ikke om den direkte kan overføres til vanlig praksis. Forskningsstudier har i økende grad innført eksklusjonskriterier for deltakelse slik at man får en mer og mer avgrenset pasientgruppe. Hvert eksklusjonskriterium vil utelukke en stor andel av pasientene, og forskning har antydning at hele 80 prosent av pasienter med depresjon i dag ikke oppfyller kriteriene for å delta i en forskningsstudie (213).

---

## Resultatenes betydning for videre forskning

---

Selv om vi ikke har analysert resultatene fra de inkluderte studiene har vi avdekket at en stor del av dem har mulige metodiske svakheter som gjør at tilliten til resultatene svekkes.

Forskere bør følge den pålagte forhåndsregistreringen av studier i forskningsregistre som ClinicalTrials.gov og PRISMA-retningslinjene for rapportering av kliniske studier (inkludert flytdiagram for deltakelse og frafall). Bruk av en «lead-in» periode kan få legemidlene til å fremstå som mer effektive enn de er i vanlig klinisk praksis.

---

# Konklusjon

Vi har funnet 189 publiserte artikler publisert i perioden 1986 til 2019 som omhandler behandling av depresjon med antidepressiver i mer enn seks måneder. De fleste studiene er gjennomført i USA og europeiske land. 101 av de 189 inkluderte studiene er randomiserte. Studiene har en større andel kvinner enn menn, og gjennomsnittsalderen er i området 40-50 år. Det er færre studier blant eldre, og det er bare henholdsvis åtte (4%) og atten (10%) studier som har vært gjort på barn 0-11 år og ungdom 12-17 år.

Selv om vi ikke har sett på resultater, har vi funnet flere aspekter ved studiene som potensielt kan gjøre at tilliten til resultatene blir svekket. Medikamentene er i stor grad gitt i høyere dose enn den daglige definerte døgndosen. Man sammenlikner stort sett legemiddelet med en passiv placebo istedenfor en aktiv placebo. Deltakerne er sjelden antidepressiver-naive. En høy andel (67 prosent) av studiene er finansiert av eller forfatterne har bindinger til legemiddelindustrien. Forskerne har i høy grad brukt «lead-in» perioder hvor pasientene bare får delta i hovedstudien dersom de har hatt god effekt av legemidlet i en forstudie. Selv om forskere i dag blir oppfordret til å forhåndsregistrere en protokoll før studien settes i gang, er det fortsatt mange som ikke gjør dette.

---

# Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær og spesialisthelsetjenesten. Oslo: 2009.
2. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1).
3. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019): Cochrane; 2019. Tilgjengelig fra: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
5. Oronowicz-Jaśkowiak O. Twenty years after 'Listening to Prozac but hearing placebo'. Do we hear placebo even louder? *Health Psychology Report* 2019;7(1):1-8.
6. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open* 2019;9(2):e024537.
7. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic*. New York: Broadway Paperbacks; 2010.
8. Munkholm K, Paludan-Muller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(6):e024886.
9. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:MR000033.
10. Hansen C, Lundh A, Rasmussen K, Hróbjartsson A. Financial conflicts of interest in systematic reviews: associations with results, conclusions, and methodological quality. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;8:MR000047.
11. Sedgwick P. Explanatory trials versus pragmatic trials. *BMJ* 2014;349:g6694.
12. ICMJE. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. [lest 17.12.2019]. Tilgjengelig fra: [www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf](http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf)
13. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* 2005;8(1):19-32.
14. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010; 5(69).
15. Aguglia E. Reboxetine in the maintenance therapy of depressive disorder in the elderly: A long-term open study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;15(9):784-93.
16. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *International Clinical Psychopharmacology* 2014;29(1):36-44.
17. Amore M, Ricci M, Zanardi R, Perez J, Ferrari G. Long-term treatment of geropsychiatric depressed patients with venlafaxine. *Special Issue: Ageing* 1997;46(3):293-6.
18. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18(6):435-40.

19. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(5):591-8.
20. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 Common Antidepressant Side Effects Among New Adult and Adolescent Cases of Depression: A Retrospective US Claims Study. *Clinical Therapeutics* 2012;34(1):113-23.
21. Arterburn D, Sofer T, Boudreau DM, Bogart A, Westbrook EO, Theis MK, et al. Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants. *Journal of Clinical Medicine* 2016;5(4):48.
22. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2014;24(4):180-9.
23. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AKT, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2006;21(3):159-69.
24. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion* 2012;28(10):1717-24.
25. Bali V, Holmes HM, Johnson ML, Chen H, Fleming ML, Aparasu RR. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in Reducing the Risk of Dementia in Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Pharmacotherapy* 2016;36(1):38-48.
26. Bali V, Johnson ML, Chen H, Fleming ML, Holmes HM, Aparasu RR. Comparative Cognitive Profile of Second-Generation Antidepressants in Elderly Nursing Home Residents With Depression. *Annals of Pharmacotherapy* 2016;50(2):96-105.
27. Bastos A, Guimaraes L, Trentini C. The efficacy of long-term psychodynamic psychotherapy, fluoxetine and their combination in the outpatient treatment of depression. *Psychotherapy Research* 2015;25(5):612-24.
28. Bastos AG, Pinto G, L S, Trentini CM. Neurocognitive changes in depressed patients in psychodynamic psychotherapy, therapy with fluoxetine and combination therapy. *Journal of Affective Disorders* 2013;151(3):1066-75.
29. Bausch P, Fangmeier T, Schramm E, Zobel I, Drost S, Schnell K, et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus escitalopram in patients with chronic depression: Results from a naturalistic long-term follow-up. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2017;86(5):308-10.
30. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:328-34.
31. Bockting CLH, ten Doesschate MC, Spijker J, Spinhoven P, Koeter MWJ, Schene AH. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2008;77(1):17-26.
32. Bodkin JA, Lasser RA, Wines Jr. JD, Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(4):137-45.
33. Boyer P, Vialet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy of desvenlafaxine 50 mg/d versus placebo in the long-term treatment of major depressive disorder: A randomized, double-blind trial. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2015;17(4).
34. Buoli M, Melter CC, Caldiroli A, Altamura AC. Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder? *Human Psychopharmacology* 2015;30(1):21-7.
35. Burcu M, Zito JM, Safer DJ, Magder LS, Dos R, Shaya FT, et al. Association of antidepressant medications with incident type 2 diabetes among medicaid-insured youths. *JAMA Pediatrics* 2017;171(12):1200-7.

36. Chen HY, Lin CL, Kao CH. Long-Term Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Glaucoma in Depression Patients. *Medicine (United States)* 2015;94(45):e2041.
37. Chen VCH, Liao YT, Yeh DC, Tseng HC, Stewart R, Lee CTC. Relationship between antidepressant prescription and breast cancer: A population based study in Taiwan. *Psycho-Oncology* 2015.
38. Chen Z, Lan G, Shen X, Pan X, Chen X, Li J. Relationship of changes in cognitive and depressive symptoms during antidepressant treatment of individuals with geriatric depression and their relationship to the APOE epsilon 4 allele. *Shanghai Archives of Psychiatry* 2013;25(2):99-106.
39. Cheung A, Kusumakar V, Kutcher S, Dubo E, Garland J, Weiss M, et al. Maintenance study for adolescent depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2008;18(4):389-94.
40. Chokka P, Bougie J, Proulx J, Tvistholm AH, Ettrup A. Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: Results from the AtWoRC study. *CNS Spectrums* 2019.
41. Claghorn JL, Feighner JP. A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1993;13(6):23S-7S.
42. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *Journal of Sexual Medicine* 2007;4(4):917-29.
43. Clayton AH, Kennedy SH, Edwards JB, Gallipoli S, Reed CR. The effect of vilazodone on sexual function during the treatment of major depressive disorder. *Journal of Sexual Medicine* 2013;10(10):2465-76.
44. Corya SA, Andersen SW, Detke HC, Kelly LS, Van Campen LE, Sanger TM, et al. Long-Term Antidepressant Efficacy and Safety of Olanzapine/Fluoxetine Combination: A 76-Week Open-Label Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(11):1349-56.
45. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clinical Therapeutics* 2002;24(4):662-72.
46. Curry J, Silva S, Rohde P, Ginsburg G, Kratochvil C, Simons A, et al. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Archives of General Psychiatry* 2011;68(3):263-70.
47. Dell'Osso B, Arici C, Dobra C, Camuri G, Benatti B, Altamura AC. Escitalopram tolerability as mono- versus augmentative therapy in patients with affective disorders: A naturalistic study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:205-9.
48. Dierick M. An open-label evaluation of the long-term safety of oral venlafaxine in depressed elderly patients. *Annals of Clinical Psychiatry* 1996;8(3):169-78.
49. Dombrowski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C, et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *Journal of Affective Disorders* 2007;103(1-3):77-82.
50. Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M, Ambrosini P, Landau P, Yang R, et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(10):1162-70.
51. Doogan DP, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 1992;160:217-22.
52. Dording CM, Mischoulon D, Goodness TM, Baer L, Clain A, Stewart JW, et al. Psychoticism and paranoid ideation in patients with nonpsychotic major depressive disorder: Prevalence, response to treatment, and impact on short- and long-term treatment outcome. *CNS Spectrums* 2010;15(8):515-21.
53. Duboff EA. Long-term treatment of major depressive disorder with paroxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1993;13(6):28S-33S.

54. Dunlop BW, Holland P, Bao W, Ninan PT, Keller MB. Recovery and subsequent recurrence in patients with recurrent major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46(6):708-15.
55. Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, Munoz R, O'Reardon J, et al. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 2008;25(5):E1-8.
56. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014;24(4):170-9.
57. Emslie GJ, Wells TG, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, et al. Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2015;25(4):293-305.
58. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. Management of depression relapse: Re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40(4):328-36.
59. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: Changes in weight with long-term treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61(11):863-7.
60. Fenger-Gron M, Vestergaard M, Pedersen HS, Frost L, Parner ET, Ribe AR, et al. Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: A nationwide Danish matched cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;26(2):187-95.
61. Ferguson JM, Tourian KA, Rosas GR. High-dose desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *CNS Spectrums* 2012;17(3):121-30.
62. Flint AJ, Rifat SL. The effect of treatment on the two-year course of late-life depression. *British Journal of Psychiatry* 1997;170(MAR.):268-72.
63. Franchini L. A 24-month follow-up study of unipolar subjects: A comparison between lithium and fluvoxamine. *Journal of Affective Disorders* 1994;32(4):225-31.
64. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(3):104-7.
65. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: A randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59(5):229-32.
66. Franchini L, Gasperini M, Zanardi R, Smeraldi E. Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate. *Journal of Affective Disorders* 2000;58(3):233-6.
67. Franchini L, Spagnolo C, Rampoldi R, Zanardi R, Smeraldi E. Long-term treatment with citalopram in patients with highly recurrent forms of unipolar depression. *Psychiatry Research* 2001;105(1-2):129-33.
68. Franchini L, Zanardi R, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Fluvoxamine and lithium in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate. *Journal of Affective Disorders* 1996;38(1):67-9.
69. Franchini L, Zanardi R, Gasperini M, Smeraldi E. Two-year maintenance treatment with citalopram, 20 mg, in unipolar subjects with high recurrence rate. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(12):861-5.
70. Gasparsz R, Lamers F, Kent JM, Beekman ATF, Smit JH, van Hemert AM, et al. Anxious distress predicts subsequent treatment outcome and side effects in depressed patients starting antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research* 2017;84:41-8.
71. Gater R, Waheed W, Husain N, Tomenson B, Aseem S, Creed F. Social intervention for British Pakistani women with depression: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 2010;197(3):227-33.



72. Gelenberg AJ, Dunner DL, Rothschild AJ, Pedersen R, Dorries KM, Ninan PT. Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the prevent study. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2013;201(4):266-73.
73. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide attempts: An analysis of the veterans health administration data sets. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(7):1044-9.
74. Gilaberte I, Montejo AL, De La G, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: A double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(4):417-24.
75. Gniwesch L. Social and vocational functioning in chronic depression. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 1999;60(2-B):0829.
76. Gonzalez-Perez A, Garcia R, L A. Breast cancer risk among users of antidepressant medications. *Epidemiology* 2005;16(1):101-5.
77. Gorenstein C, De Carvalho SC, Artes R, Moreno RA, Marcourakis T. Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. *Psychopharmacology* 2006;185(1):84-92.
78. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;15(7):581-93.
79. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *Journal of General Internal Medicine* 2004;19(8):813-8.
80. Guico-Pabia CJ, Jiang Q, Ninan PT, Thase ME. Clinical outcomes following switch from venlafaxine ER to desvenlafaxine in nonresponders and responders. *Current Medical Research and Opinion* 2011;27(9):1815-26.
81. Gunduz GU, Parmak Y, Kilincel O, Gunduz C. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on intraocular pressure and anterior segment parameters in open angle eyes. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2018;37(1):36-40.
82. Gunduz GU, Parmak Y, Kilincel O, Gunduz C. How Does Usage of Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors Affect Intraocular Pressure in Depression Patients? *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2018;34(4):354-9.
83. Haro R, Drucker-Colin R. Effects of long-term administration of nicotine and fluoxetine on sleep in depressed patients. *Archives of Medical Research* 2004;35(6):499-506.
84. Heath L, Gray SL, Boudreau DM, Thummel K, Edwards KL, Fullerton SM, et al. Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2018;66(10):1948-55.
85. Hellerstein DJ, Samstag LW, Cantillon M, Maurer M, Rosenthal J, Yanowitch P, et al. Follow-up assessment of medication-treated dysthymia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1996;20(3):427-42.
86. Hernandez ME, Mendieta D, Martinez-Fong D, Loria F, Moreno J, Estrada I, et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18(12):917-24.
87. Hochberg HM, Kanter D, Houser VP. Electrocardiographic findings during extended clinical trials of fluvoxamine in depression: One years experience. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(6):253-6.
88. Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: Placebo-controlled study of maintenance therapy. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:304-10.
89. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(4):417-22.
90. Huijbers MJ, Spinhoven P, Spijker J, Ruhe HG, van Schaik DJF, van Oppen P, et al. Discontinuation of antidepressant medication after mindfulness-based cognitive therapy for recurrent depression: Randomised controlled non-inferiority trial. *British Journal of Psychiatry* 2016;208(4):366-73.

91. Huuhka M, Korpisammal L, Haataja R, Leinonen E. One-year outcome of elderly inpatients with major depressive disorder treated with ECT and antidepressants. *Journal of ECT* 2004;20(3):179-85.
92. Inoue T, Nishimura A, Sasai K, Kitagawa T. Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018;72(2):103-15.
93. Iovieno N, van Nieuwenhuizen A, Clain A, Baer L, Nierenberg AA. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with fluoxetine and risk of relapse. *Depression and anxiety* 2011;28(2):137-44.
94. Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, Chan S, Mahableshwarkar AR. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *International Clinical Psychopharmacology* 2015;30(5):255-64.
95. Jarrett RB, Minhajuddin A, Gershenfeld H, Friedman ES, Thase ME. Preventing depressive relapse and recurrence in higher-risk cognitive therapy responders: A randomized trial of continuation phase cognitive therapy, fluoxetine, or matched pill placebo. *JAMA Psychiatry* 2013;70(11):1152-60.
96. Joaquim HPG, Talib LL, Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Long-term sertraline treatment increases expression and decreases phosphorylation of glycogen synthase kinase-3B in platelets of patients with late-life major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46(8):1053-8.
97. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers MJH, Robays J, de Beurs D, et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *Journal of Affective Disorders* 2016;194:144-52.
98. Kasper S, Lemming OM, de Swart H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology* 2007;54(3):152-9.
99. Kelin K, Berk M, Spann M, Sagman D, Raskin J, Walker D, et al. Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: Post hoc analyses from a recurrence prevention study. *International Journal of Clinical Practice* 2010;64(6):719-26.
100. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, et al. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1998;280(19):1665-72.
101. Keller MB, Ruwe FJL, Janssens CJG, Sitsen JMA, Jokinen R, Janczewski J. Relapse prevention with gepirone ER in outpatients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(1):79-84.
102. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the Acute and Continuation Phases. *Biological Psychiatry* 2007;62(12):1371-9.
103. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(8):1246-56.
104. Kennard BD, Silva SG, Mayes TL, Rohde P, Hughes JL, Vitiello B, et al. Assessment of safety and long-term outcomes of initial treatment with Placebo in TADS. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(3):337-44.
105. Kennard BD, Silva SG, Tonev S, Rohde P, Hughes JL, Vitiello B, et al. Remission and recovery in the treatment for adolescents with depression study (TADS): Acute and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009;48(2):186-95.
106. Kennedy JC, Dunlop BW, Craighead LW, Nemeroff CB, Mayberg HS, Edward C. Follow-up of monotherapy remitters in the PREdict study: Maintenance treatment outcomes and

- clinical predictors of recurrence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2018;86(2):189-99.
107. Kessler D, Burns A, Tallon D, Lewis G, Macneill S, Round J, et al. Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: The MIR RCT. *Health Technology Assessment* 2018;22(63):I-136.
  108. Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, Lewis G, Peters TJ, Hollingworth W, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: Phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ (Online)* 2018;363:k4218.
  109. Khan A, Rudolph R, Baumel B, Ferguson J, Ryan P, Shrivastava R. Venlafaxine in depressed geriatric outpatients: An open-label clinical study. *Psychopharmacology Bulletin* 1995;31(4):753-8.
  110. Kim S, Park YM. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: A cross-sectional pilot study. *PLoS ONE* 2013;8(12):e82749.
  111. Kishimoto A, Mizukawa R, Matsuzaki F, Hazama H, Kamase H, Tanaka K, et al. Prophylactic effect of mianserin on recurrent depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89(1):46-51.
  112. Kivimaki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2010;33(12):2611-6.
  113. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: Placebo-controlled study of maintenance therapy. *British Journal of Psychiatry* 2002;181:29-35.
  114. Kocsis JH, Schatzberg A, John R, Klein DN, Howland R, Gniwesch L, et al. Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertraline vs placebo. *Archives of General Psychiatry* 2002;59(8):723-8.
  115. Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68(7):1014-23.
  116. Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing treatment of depression in the elderly: A systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2011;19(3):249-55.
  117. KoKoAung E, Cavenett S, McArthur A, Aromataris E. The association between suicidality and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in older people with major depression: A systematic review. *JB Library of Systematic Reviews* 2015;13(3):174-205.
  118. Kornstein SG. Maintenance therapy to prevent recurrence of depression: summary and implications of the PREVENT study. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(5):737-42.
  119. Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(11):1767-75.
  120. Kornstein SG, Kocsis JH, Ahmed S, Thase M, Friedman ES, Dunlop BW, et al. Assessing the efficacy of 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release 75-225 mg/day in patients with recurrent major depression: A secondary analysis of data from the PREVENT study. *International Clinical Psychopharmacology* 2008;23(6):357-63.
  121. Kratochvil CJ, May DE, Silva SG, Madaan V, Puumala SE, Curry JF, et al. Treatment response in depressed adolescents with and without co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder in the treatment for adolescents with depression study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2009;19(5):519-27.
  122. Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilsenan A, Eckert GJ, Dolor R, et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2001;286(23):2947-55.
  123. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, Byng R, Dalgleish T, Kessler D, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance

- antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): A randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386(9988):63-73.
124. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, Byng R, Dalgleish T, Kessler D, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse/recurrence: Results of a randomised controlled trial (The PREVENT study). *Health Technology Assessment* 2015;19(73):1-123.
  125. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Study 329 continuation phase: Safety and efficacy of paroxetine and imipramine in extended treatment of adolescent major depression. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 2016;28(3):143-61.
  126. Lehert P, Poirier-Littre MF, Pringuey D, Galinowski A. New statistical proposals to evaluate the benefit/risk ratio of long-term treatment of depression. Application to a one-year double-blind study comparing medifoxamine with fluoxetine. *Clinical Drug Investigation* 1998;15(4):285-95.
  127. Lepine JP, Caillard V, Bisserbe JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sertraline for Prophylactic Treatment of Highly Recurrent Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2004;161(5):836-42.
  128. Li X, Hamdy R, Sandborn W, Chi D, Dyer A. Long-term effects of antidepressants on balance, equilibrium, and postural reflexes. *Psychiatry Research* 1996;63(2-3):191-6.
  129. Liebowitz M, Croft HA, Kajdasz DK, Whalen H, Gallipoli S, Athanasiou M, et al. The safety and tolerability profile of vilazodone, a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 2011;44(3):2.
  130. Lin CH, Lin KS, Lin CY, Chen MC, Lane HY. Time to rehospitalization in patients with major depressive disorder taking venlafaxine or fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(1):54-9.
  131. Machmutow K, Meister R, Jansen A, Kriston L, Watzke B, Härter MC, et al. Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.
  132. Mao Y, Pedersen LH, Christensen J, Vestergaard M, Zhou W, Olsen J, et al. Prenatal exposure to antidepressants and risk of epilepsy in childhood. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016;25(11):1320-30.
  133. March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(10):1132-44.
  134. Maschi S, Clavenna A, Campi R, Schiavetti B, Bernat M, Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: A prospective controlled cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;115(2):283-9.
  135. Mauri MC, Fiorentini A, Cerveri G, Volonteri LS, Regispani F, Malvini L, et al. Long-term efficacy and therapeutic drug monitoring of sertraline in major depression. *Human Psychopharmacology* 2003;18(5):385-8.
  136. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(8):1170-6.
  137. Moll E, Stabl M, Wegscheider R, Amrein R. Long-term treatment with moclobemide: An open-label, non-comparative, multiple-distributed study in patients with a major depressive episode as defined by DSM-III. *Psychopharmacology* 1992;106(Suppl):120-2.
  138. Montejo AL, Perahia DGS, Spann ME, Wang F, Walker DJ, Yang CR, et al. Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder. *Journal of Sexual Medicine* 2011;8(3):773-82.
  139. Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *International Clinical Psychopharmacology* 1993;8(3):189-95.

140. Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(3):328-36.
141. Montgomery SA, Reimnitz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: A double-blind placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13(2):63-73.
142. Montgomery SA, Dufour H, Brion S, Gailledreau J, Laqueille X, Ferrey G, et al. The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry* 1988;153(Suppl 3):69-76.
143. Montgomery SA, Rasmussen JG. Citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the prevention of relapse of major depression. *International Clinical Psychopharmacology* 1992;6(Suppl 5):71-3.
144. Nil R, Lutolf S, Seifritz E. Residual symptoms and functionality in depressed outpatients: A one-year observational study in Switzerland with escitalopram. *Journal of Affective Disorders* 2016;197:245-50.
145. Ohrberg S, Christiansen PE, Severin B, Calberg H, Nilakantan B, Borup A, et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992;86(6):437-44.
146. Okumura K, Furukawa TA. Remission rates with milnacipran 100 mg/day and 150 mg/day in the long-term treatment of major depression. *Clinical Drug Investigation* 2006;26(3):135-42.
147. Perahia DGS, Maina G, Thase ME, Spann ME, Wang F, Walker DJ, et al. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70(5):706-16.
148. Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Psychiatry* 2006;21(6):367-78.
149. Perlis RH, Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Matthews JD, Buchin J, et al. Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22(5):474-80.
150. Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: B. Data from a double-blind crossover study and from a year-long term trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacology Bulletin* 1989;25(2):272-6.
151. Peselow ED, Tobia G, Karamians R, Pizano D, IsHak WW. Prophylactic efficacy of fluoxetine, escitalopram, sertraline, paroxetine, and concomitant psychotherapy in major depressive disorder: Outcome after long-term follow-up. *Psychiatry Research* 2015;225(3):680-6.
152. Petersen TJ, Pava JA, Buchin J, Matthews JD, Papakostas GI, Nierenberg AA, et al. The role of cognitive-behavioral therapy and fluoxetine in prevention of recurrence of major depressive disorder. *Cognitive Therapy and Research* 2010;34(1):13-23.
153. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del D, Bianchi C, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders* 2008;105(1-3):279-83.
154. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: An 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23(6):1303-18.
155. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 2015;173:211-5.
156. Prakash A, Risser RC, Mallinckrodt CH. The impact of analytic method on interpretation of outcomes in longitudinal clinical trials. *International Journal of Clinical Practice* 2008;62(8):1147-58.

157. Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M, Aguglia E, Albano C, Bruzzone G, et al. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(5):396-402.
158. Pundiak TM, Case BG, Peselow ED, Mulcare L. Discontinuation of maintenance selective serotonin reuptake inhibitor monotherapy after 5 years of stable response: A naturalistic study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(11):1811-7.
159. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(10):1237-44.
160. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: A prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(9):1247-53.
161. Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(SUPPL 21):16-23.
162. Reynolds III CF, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *New England Journal of Medicine* 2006;354(11):1130-8.
163. Rey-Sanchez F, Gutierrez-Casares JR. Paroxetine in children with major depressive disorder: An open trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36(10):1443-7.
164. Robinson DS, Kajdasz DK, Gallipoli S, Whalen H, Wamil A, Reed CR. A 1-year, open-label study assessing the safety and tolerability of vilazodone in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011;31(5):643-6.
165. Rolla R, Gramaglia C, Dalo V, Ressico F, Prosperini P, Vidali M, et al. An observational study of venlafaxine and CYP2D6 in clinical practice. *Clinical Laboratory* 2014;60(2):225-31.
166. Rothschild AJ, Dunlop BW, Dunner DL, Friedman ES, Gelenberg A, Holland P, et al. Assessing rates and predictors of tachyphylaxis during the prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER for two years (PREVENT) study. *Psychopharmacology Bulletin* 2009;42(3):5-20.
167. Rouillon F, Berdeaux G, Bisserbe JC, Warner B, Mesbah M, Smadja C, et al. Prevention of recurrent depressive episodes with milnacipran: Consequences on quality of life. *Journal of Affective Disorders* 2000;58(3):171-80.
168. Rouillon F, Warner B, Pezous N, Bisserbe JC. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12-month placebo-controlled study. Milnacipran recurrence prevention study group. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;15(3):133-40.
169. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry* 2011;168(7):689-701.
170. Santangelo A, Testai M, Barbagallo P, Crisafulli C, Grasso S, Manuele S, et al. Use of specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Sertraline or Citalopram) in the treatment of depression reduces the cardiovascular risk in the elderly: Evidence from a Sicilian population >80 years recovered in the assisted sanitary residences (RSA). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2009;48(3):350-2.
171. Schmidt ME, Fava M, Robinson JM, Judge R. The efficacy and safety of a new enteric-coated formulation of fluoxetine given once weekly during the continuation treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61(11):851-7.
172. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Mehta J, Dormuth C, Miller M, et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: A propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(5):497-506.

173. Schweitzer I, Burrows G, Tuckwell V, Polonowita A, Flynn P, George T, et al. Sustained response to open-label venlafaxine in drug-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(2):185-9.
174. Scuteri A, Modestino A, Fedullo F, Assisi AP, Gianni W. Depression treatment selectively modifies arterial stiffness in older participants. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2013;68(6):719-25.
175. Segal ZV, Bieling P, Young T, MacQueen G, Cooke R, Martin L, et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(12):1256-64.
176. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J, et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994;14(5):322-9.
177. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: Systematic review and meta-analyses of controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2016;19(2):076.
178. Soares CN, Thase ME, Clayton A, Guico-Pabia CJ, Focht K, Jiang Q, et al. Open-label treatment with desvenlafaxine in postmenopausal women with major depressive disorder not responding to acute treatment with desvenlafaxine or escitalopram. *CNS Drugs* 2011;25(3):227-38.
179. Stoudemire A, Hill CD, Morris R, Lewison BJ. Long-term outcome of treatment-resistant depression in older adults. *American Journal of Psychiatry* 1993;150(10):1539-40.
180. Terra JL, Montgomery SA. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: Results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13(2):55-62.
181. Thase ME, Gelenberg A, Kornstein SG, Kocsis JH, Trivedi MH, Ninan P, et al. Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: Results from the PREVENT study. *Journal of Psychiatric Research* 2011;45(3):412-20.
182. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: A placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(10):782-8.
183. Tourian K, Wang Y, Li Y. A 10-month, open-label evaluation of desvenlafaxine in Japanese outpatients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2013;28(4):206-13.
184. Tourian KA, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Rosas GR. A 10-month, open-label evaluation of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2011;13(2).
185. Trivedi MH, Dunner DL, Kornstein SG, Thase ME, Zajecka JM, Rothschild AJ, et al. Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release. *Journal of Affective Disorders* 2010;126(3):420-9.
186. Ucha U, Marquez CA, Traballi CA, Portes N. Double-blind comparison of moclobemide, imipramine and placebo in depressive patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;82(360):54-6.
187. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: A propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs* 2004;18(15):1119-32.
188. van Moffaert M, Bartholome F, Cosyns P, de Nayer AR, Mertens C. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Human Psychopharmacology* 1995;10(5):393-405.
189. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(6):400-6.

190. Vitiello B, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller MB, et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: A follow-up study of the TORDIA sample. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011;72(3):388-96.
191. Vittengl JR, Clark LA, Thase ME, Jarrett RB. Initial steps to inform selection of continuation cognitive therapy or fluoxetine for higher risk responders to cognitive therapy for recurrent major depressive disorder. *Psychiatry Research* 2017;253:174-81.
192. Vittengl JR, Clark LA, Thase ME, Jarrett RB. Improved cognitive content endures for 2 years among unstable responders to acute-phase cognitive therapy for recurrent major depressive disorder. *Psychological Medicine* 2015;45(15):3191-204.
193. Vogelzangs N, Beekman ATF, Van Reedt D, A KB, Schoevers RA, Giltay EJ, et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(7):1624-34.
194. Wade A, Despiegel N, Reines EH. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry* 2006;18(2):83-9.
195. Walters G, Reynolds III CF, Mulsant BH, Pollock BG. Continuation and maintenance pharmacotherapy in geriatric depression: An open-trial comparison of paroxetine and nortriptyline in patients older than 70 years. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(SUPPL 20):21-5.
196. Wan DDC, Kundhur D, Solomons K, Yatham LN, Lam RW. Mirtazapine for treatment-resistant depression: A preliminary report. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2003;28(1):55-9.
197. Watanabe K, Thase ME, Kikuchi T, Tsuboi T, Asami Y, Pappadopulos E, et al. Long-term function and psychosocial outcomes with venlafaxine extended release 75-225 mg/day versus placebo in the PREVENT study. *International Clinical Psychopharmacology* 2017;32(5):271-80.
198. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RMJ, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biological Psychiatry* 2002;51(9):753-61.
199. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(9).
200. Wilson KCM, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. Older community residents with depression: Long-term treatment with sertraline: Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* 2003;182:492-7.
201. Winterhalder L, Eser P, Widmer J, Villiger PM, Aeberli D. Changes in volumetric BMD of radius and tibia upon antidepressant drug administration in young depressive patients. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions* 2012;12(4):224-9.
202. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Hay DP. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatrics* 2004;4:11.
203. Zisook S, Lesser IM, Lebowitz B, Rush AJ, Kallenberg G, Wisniewski SR, et al. Effect of antidepressant medication treatment on suicidal ideation and behavior in a randomized trial: An exploratory report from the combining medications to enhance depression outcomes study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011;72(10):1322-32.
204. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7).
205. Oversikt - bivirkningsbegrep [Internet]. Felleskatalogen. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/excel/oversikt-bivirkningsbegrep.xlsx>
206. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depressive disorder in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(3):CD006727.
207. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
208. Montgomery SA, Aasberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatr* 1979;134.



209. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
210. Beck AT, Steer RAB, Gregory K. BDI-II, Beck Depression Inventory: Manual. San Antonio, Texas: Psychological Corp.; 1996.
211. Jefferson T, Doshi P, Boutron I, Golder S, Heneghan C, Hodkinson A, et al. When to include clinical study reports and regulatory documents in systematic reviews. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23(6):10-7.
212. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
213. Preskorn SH, Macaluso M, Trivedi M. How Commonly Used Inclusion and Exclusion Criteria in Antidepressant Registration Trials Affect Study Enrollment. *J Psychiatr Pract* 2015;21(4):267-74.

---

# Vedlegg

---

## Vedlegg 1. Ordliste

---

<b>Forkortelse</b>	<b>Forklaring</b>
CGI	Clinical Global Impressions Scale
HAM-D	Hamilton Depression Inventory
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
NDRI	Noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere
NRI	Selektive noradrenalinreopptakshemmere
RIMA	Reversible, selektive monoaminoksidase A-hemmere
SNRI	Selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere
SSRI	Selektive serotoninreopptakshemmere

---

## Vedlegg 2. Prosjektplan

---

**Prosjektplan** for: Systematisk kartleggingsoversikt om langtids effekter av antidepressiver for depresjon

---

**Plan utarbeidet** (dd.mm.åååå): 12.3.2019

---

### ***Langtidseffekter av antidepressiver***

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

Kort beskrivelse/sammendrag

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

English:

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

We will systematically map the existing research on long-term effects (and adverse effects) of antidepressants lasting for 6 months or longer for patients diagnosed with depression. We will perform a systematic literature search and present the results in categories for different diagnosis, type of antidepressant, type of comparison (placebo, standard treatment, other active treatment), type of outcome (effect and adverse effect), and for type of design (systematic review, randomized, non-randomized study or observational study with and without control group).

One of the products of this review is an interactive, web-based evidence and gap map that illustrates the occurrence of systematic reviews and primary studies about different treatments for different target groups. The users of the online interactive evidence and gap map can chose a given combination of target group and treatment method.

---

### **Prosjektkategori og oppdragsgiver**

---

**Produkt (programområde):** Systematisk kartleggingsoversikt

---

**Tematisk område:** Psykisk helse

---

<b>Oppdragsgiver:</b> (med navn på kontaktperson for eksterne prosjekter):	Vestre Viken HF Paul Møller Mail: <a href="mailto:paul.moller@vestreviken.no">paul.moller@vestreviken.no</a>
<b>Prosjektledelse og medarbeidere</b>	
<b>Prosjektleder:</b>	Geir Smedslund
<b>Prosjektansvarlig (gruppeleder):</b>	Hege Kornør
<b>Interne medarbeidere:</b>	Gunn E. Vist Ingvild Kirkehei (til februar 2019) Vigdis Underland Julia Bidonde Ingrid Harboe Marte Handal, avdeling for psykiske lidelser
<b>Eksterne medarbeidere:</b>	Arne Vaaler, NTNU Joar Øveraas Halvorsen, St. Olavs hospital Trond Martin Velken, Sykehuset i Vestfold Trond Aarre, Helse Førde Lars Tanum, UiO
<b>Plan for erstatning ved prosjekt-deltakeres fravær:</b>	Prosjektansvarlig omorganiserer gruppen eller henter inn andre interne medarbeidere

### Oppdraget

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

### Mål

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

### Bakgrunn

I *Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten* (2) står det: «Depresjon er en bred og heterogen diagnosegruppe, der sentrale symptomer er senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi.» Videre står det at andre vanlige symptomer er redusert konsentrasjon og oppmerksomhet, redusert selvfølelse og selvtillit, skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse, negative og pessimistiske tanker om fremtiden, tretthet, initiativløshet og beslutningsvegring, tanker og planer om selvmord, søvnforstyrrelser, redusert eller økt appetitt, angst,

psykomotorisk retardasjon eller agitasjon. Depresjon har en 12 måneder prevalens på mellom 1% og 10% og utgjør en av de største sykdomsbyrdene i samfunnet. I løpet av livet opplever hver femte person en depresjon (2). Ubehandlete episoder har typisk en varighet på 3 til 12 måneder (3). I følge reseptregisteret ([www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)) var det i 2017 i overkant av 332 000 brukere av antidepressiver i Norge. Disse fikk utlevert mer enn 103 millioner døgndoser til en verdi av nesten 300 millioner kroner i 2017. Antall brukere per tusen innbyggere har ligget stabilt på i overkant av 60 hvert år mellom 2004 og 2017 ([www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)). Vi vet ikke mye om hvilken indikasjon disse medikamentene er forskrevet på. Det er grunn til å tro at en betydelig andel er på andre indikasjoner enn depresjon. De nasjonale retningslinjene (2) ble utgitt i 2009 og skiller mellom mild og moderat til alvorlig depresjon. Den første kategorien skal normalt behandles i primærhelsetjenesten, og tiltak kan være rådgivning, fysisk trening og selvhjelp. Moderat til alvorlig depresjon kan behandles både i primær- og i spesialisthelsetjenesten. «Ved første forekomst av alvorlig depresjon hos en pasient bør man vurdere en kombinasjon av antidepressiver og strukturert psykologisk behandling...» (Nasjonale retningslinjer (2)). I diagnosemanualen *International Classification of Diseases (ICD-10)* (4) deles klinisk depresjon inn i mild depressiv episode (4 av 10 symptomer), moderat depressiv episode (fem til seks symptomer) og alvorlig depressiv episode (syv eller flere symptomer, med eller uten psykotiske symptomer). Symptomene bør være til stede i to uker eller mer, og hvert symptom bør være til stede mesteparten av dagen.

#### *Forskningsspørsmål*

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

#### Metoder og arbeidsform

##### *Forskningskart:*

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

##### *Inklusjon/eksklusjon:*

Vi søker både etter systematiske oversikter/ metodevurderinger over intervensjonsstudier og primærstudier. Vi inkluderer primært alle kvantitative forskningsdesign med kontrollgruppe som kan belyse effekter. Sekundært kan studier uten kontrollgruppe ha relevans dersom andre studiekaraktistika, som bivirkninger, er av klar interesse. Vi inkluderer bare studier med publikasjonsår 1986 eller senere. Dette er fordi det var da de første studiene av fluoksetin ble publisert. Dessuten står det i dagens retningslinjer at trisykliske antidepressiver (TCA) ikke skal gis i terapeutiske doser, kun lavdose behandling av andre typer symptomer (søvn, smerte, urin-

blære). Vi vil inkludere alle språk og forsøke å kode også studier som er på språk som vi ikke forstår. I tilfeller der vi tror en studie er relevant selv om vi ikke forstår språket, vil vi notere dette i rapporten.

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

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

- N06A B Selektive serotoninreopptakshemmere
- N06A X (Andre antidepressiver)  
unntatt N06A X01 – Oxitriptan, N06A X02 – Tryptophan  
N06A X05 – Trazodone, N06A X06 – Nefazodone, N06A X09 – Viloxazine, N06A X14 – Tianeptine,  
N06A X22 – Agomelatine, N06A X25 - Hyperici herba
- N06A G (MAO-hemmere type A)

Vi ekskluderer følgende koder:

- N06A A - Ikke-selektive monoaminreopptakshemmere og trisykliske antidepressiver (TCA)

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

**O (utfall):** Vi vil notere hvilke utfall som er rapportert og dele inn i effekter og bivirkninger. Utfall som vi vil registrere er: symptomer (selvrapporterte, klinikervurderte, pårørendevurderte), remisjon, frafall fra behandling, antall døgn innlagt, deltakelse i arbeidslivet, kognitiv fungering, livskvalitet, vektøkning, hodepine, svette, skjelvninger, seksuelle forstyrrelser, impotens, søvnforstyrrelser, hjerterytmeforstyrrelser, blodtrykk (både høyt og lavt), hjertebank, munntørrhet, forstoppelse.

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

*Søkestrategi:*

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

#### *Utvelgelse av studier:*

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

#### *Konseptuelt rammeverk*

##### *Koding*

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

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

##### *Fagfellevurdering*

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

##### *Aktiviteter, milepæler og tidsplan*

Utkast prosjektplan: november 2018 mars 2019

Revidert prosjektplan forelegges oppdragsgiver, eksterne medarbeidere og eksterne fagfeller: mars 2019

Prosjektplan forventet ferdigstilt: mars 2019

Litteratursøk: desember 2018/ mars 2019

Valg av studier: mars-mai 2019  
Koding: mars-juni 2019  
Første utkast til sluttrapport: juli 2019  
Forberedelse av sluttrapport: juli-august 2019  
Godkjenning av ledere og publikasjon: august 2019

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

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

**Sluttdato** (dato for publisering): august 2019

### **Utgivelse / formidling:**

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

### Risikoanalyse

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

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

Tiltak for å begrense risikoelementenes sannsynlighet og konsekvens:  
Prosjektansvarlig kan involvere andre medarbeidere ved langvarig sykdom

### Referanser/litteratur



## **Indeksering for hjemmesiden**

depresjon, antidepressiver, systematisk kartleggingsoversikt, langtidsbehandling

### **Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier**

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

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

### Litteratur

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

---

## Vedlegg 3. Søkestrategi

---

### Søk: Langtidseffekt av antidepressiver

#### Søkelogg:

Database	Treff eksportert til End Note	Treff uten duplikater
Cochrane Library: Systematic Reviews (SR); Trials	90 4982	
Embase <a href="#">SR;</a> <a href="#">Trials</a>	429 7139	
MEDLINE <a href="#">SR;</a> <a href="#">Trials</a>	71 863	
PsycINFO SR; Trials	82 963	
Totalt	14619	12320

#### Søkestrategier:

**Databaser:** Embase 1974 to 2019 May 01, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to May 01, 2019, PsycINFO 1806 to April Week 4 2019

Dato: 2019.05.12.

#	Searches	Results
1	(Depression/ or Depressive Disorder/ or Depressive Disorder, Major/ or Depressive Disorder, Treatment-Resistant/ or Dysthymic Disorder/ or Cyclothymic Disorder/) use ppezv	197137
2	(Depression/ or Chronic Depression/ or Adolescent Depression/ or Dysthymia/ or Late Life Depression/ or Major Depression/ or Minor Depression/ or Reactive Depression/ or Recurrent Brief Depression/ or Seasonal Affective Disorder/ or Treatment Resistant Depression/) use oomezd	390389
3	(Major Depression/ or Dysthymic Disorder/ or Reactive Depression/ or Recurrent Depression/ or Treatment Resistant Depression/ or Seasonal Affective Disorder/ or "Depression (Emotion)"/) use psyh	142059
4	((depressive adj3 (disorder* or neurose*)) or depression* or depressed or dysthym* or cyclothym* or (seasonal adj affective)).tw,kw,kf.	1169094
5	(Serotonin Uptake Inhibitors/ or Antidepressive Agents, Second-Generation/ or Zimeldine/ or Fluoxetine/ or Citalopram/ or Paroxetine/ or Sertraline/ or Fluvoxamine/) use ppezv	32503

6	(Serotonin Uptake Inhibitor/ or Alaproclate/ or Citalopram/ or Escitalopram/ or Etoperidone/ or Fluoxetine/ or Fluvoxamine/ or Paroxetine/ or Sertraline/ or Zimeldine/) use oemezd	106923
7	(Serotonin Reuptake Inhibitors/ or Citalopram/ or Fluoxetine/ or Fluvoxamine/ or Paroxetine/ or Sertraline/ or Zimeldine/) use psyh	11887
8	((second generation adj2 antidepress*) or (serotonin adj2 inhibitor*)),tw,kw,kf. or (zimeldin* or zimelidin* or fluoxetin* or floxetin* or citalopram* or cytalopram* or nitalapram* or paroxetin* or sertralin* or alaproclat* or fluvoxamin* or etoperidon* or escitalopram* or "(S)-citalopram").mp.	149489
9	Moclobemide/ use ppezv	674
10	(Moclobemide/ or Toloxatone/) use oemezd	4569
11	Moclobemide/ use psyh	157
12	(moclobemid* or moclobamid* or toloxaton*).mp.	6260
13	(Mianserin/ or Mirtazapine/ or Bupropion/ or Venlafaxine Hydrochloride/ or Reboxetine/ or Duloxetine Hydrochloride/ or Vortioxetine/) use ppezv	9666
14	(Amfebutamone/ or Desvenlafaxine/ or Duloxetine/ or Gepirone/ or Medifoxamine/ or Mianserin/ or Milnacipran/ or Minaprine/ or Mirtazapine/ or Nomifensine/ or Reboxetine/ or Venlafaxine/ or Vilazodone/ or Vortioxetine/) use oemezd	56358
15	(Bupropion/ or Mianserin/ or Nomifensine/ or Venlafaxine/) use psyh	2621
16	(atypical adj antidepressant*).ti,ab,kf. or (mianserin* or mianseryn* or nomifensin* or minaprin* or bifemelan* or oxaflozan* or mirtazapine* or mepirzepin* or bupropion or amfebutamon* or medifoxamin* or pivagamine or venlafaxin* or milnacipran* or midalcipran* or reboxetine or reboxitine or gepiron* or duloxetine or desvenlafaxine or O-desmethylvenlafaxine or vilazodon* or vortioxetin*).mp.	84471
17	*Antidepressive Agents/ use ppezv or *Antidepressant Agent/ use oemezd or *Antidepressant Drugs/ use psyh or antidepress*.ti.	97391
18	(or/1-4) and (or/5-17)	135043
19	((long or lengthy or (long adj term) or long-term or longterm or long-time or longtime or (longer adj term) or (long adj lasting) or long-lasting or longlasting or continuous or continual or continuation or continued or maintenance or month* or (year* not (age* adj3 year*))) adj6 (antidepress* or treat or treated or treating or treatment* or therapy or therapeutic or therapies or "use" or follow-up* or followup* or outcome* or result* or effect*).ti,ab.	3677953
20	18 and 19	19428

21	((zimeldin* or zimelidin* or fluoxetine* or floxetin* or citalopram* or cytalopram* or nitalapram* or paroxetine* or sertraline* or alaproclat* or fluvoxamin* or etoperidon* or escitalopram* or "(S)-citalopram" or moclobemid* or moclobamid* or toloxaton* or mianserin* or mianseryn* or nomifensin* or minaprin* or bifemelan* or oxaflozan* or mirtazapine* or mepirzepin* or bupropion or amfebutamon* or medifoxamin* or pivagamine or venlafaxin* or milnacipran* or midalcipran* or reboxetine or reboxitine or gepiron* or duloxetine or desvenlafaxine or O-desmethylvenlafaxine or vilazodon* or vortioxetin*) adj6 (long or lengthy or (long adj term) or long-term or longterm or long-time or longtime or (longer adj term) or (long adj lasting) or long-lasting or longlasting or continuous or continual or continuation or continued or maintenance or month* or (year* not (age* adj3 year*))))).ti,ab.	7412
22	20 or 21	23836
23	(news or case reports or clinical conference or comment or congresses or consensus development conference or consensus development conference nih or directory or editorial or letter or conference review or conference paper or conference abstract).pt. or case report/ or case study/ or exp conference paper/ or (case stud* or case report or case series or patient series).ti,kw,kf,id. or ("0200" or "1400" or "1600" or "1900").md.	11985624
24	((exp Animals/ or exp Animal Experimentation/ or exp Animal/ or exp Animal Experiment/ or Animal Research/) not (Humans/ or Human/)) or (rat or rats or rodent* or mice or mouse or murine or animal*).ti.	10275174
25	22 not (23 or 24)	16432
26	limit 25 to yr="1986 -Current"	16042
27	limit 25 to yr="1986 - 2000"	3019
28	remove duplicates from 27	1857
29	limit 25 to yr="2001 - 2005"	3180
30	remove duplicates from 29	1867
31	limit 25 to yr="2006 - 2010"	3931
32	remove duplicates from 31	2318
33	limit 25 to yr="2011 - 2015"	3725
34	remove duplicates from 33	2173
35	limit 25 to yr="2016 -Current"	2187
36	remove duplicates from 35	1332
37	28 or 30 or 32 or 34 or 36	9547
38	meta analysis.pt. or ((systematic* adj review*) or meta-analys* or (technology adj assessment*)).ti,ab.	584158

39	37 and 38	549
40	limit 37 to "reviews (maximizes specificity)"	424
41	39 or 40	582
42	41 use oemezd	429
43	41 use ppezv	71
44	41 use psych	82
45	37 not 41 [Trials NOT SR]	8965
46	45 use oemezd	7139
47	45 use ppezv	863
48	45 use psych	963

### Database: Cochrane library

Dato: 2019.05.12

ID	Search	Hits
#1	[mh ^Depression] or [mh ^"Depressive Disorder"] or [mh ^"Depressive Disorder, Major"] or [mh ^"Depressive Disorder, Treatment-Resistant"] or [mh ^"Dysthymic Disorder"] or [mh ^"Cyclothymic Disorder"]	17907
#2	(depressive or depression* or depressed or dysthym* or cyclothym* or (seasonal NEXT affective)):ti,ab,kw	73894
#3	[mh "Serotonin Uptake Inhibitors"] or [mh ^"Antidepressive Agents, Second-Generation"] or [mh ^Zimeldine] or [mh ^Fluoxetine] or [mh ^Citalopram] or [mh ^Paroxetine] or [mh ^Sertraline] or [mh ^Fluvoxamine]	5696
#4	((("second generation" NEAR/2 antidepress*) or (serotonin NEAR/2 inhibitor*)):ab,kw,ti or (zimeldin* or zimelidin* or fluoxetin* or floxetin* or citalopram* or cytalopram* or nitalapram* or paroxetin* or sertralin* or alaproclat* or fluvoxamin* or etoperidon* or escitalopram* or "(S)-citalopram"):ab,kw,ti	12477
#5	[mh ^Moclobemide]	190
#6	(moclobemid* or moclobamid* or toloxaton*):ab,kw,ti	390
#7	[mh Mianserin] or [mh ^Mirtazapine] or [mh Bupropion] or [mh ^"Venlafaxine Hydrochloride"] or [mh ^Reboxetine] or [mh ^"Duloxetine Hydrochloride"] or [mh ^Vortioxetine]	2281
#8	(atypical NEXT antidepress*):ab,kw,ti or (mianserin* or mianseryn* or nomifensin* or minaprin* or bifemelan* or oxaflozan* or mirtazapine* or mepirzepin* or bupropion or amfebutamon* or medifoxamin* or pivagamine or venlafaxin* or milnacipran* or midalcipran* or reboxetine or reboxitine or gepiron* or duloxetine or desvenlafaxine or O-desmethylvenlafaxine or vilazodon* or vortioxetin*):ab,kw,ti	6518
#9	antidepress*:ti	3797
#10	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	11497

#11	[mh ^"Time Factors"] or (year* not (age* NEAR/3 year*)):ti,ab or (lengthy or (long NEXT term) or long-term or longterm or long-time or longtime or (longer NEXT term) or (long NEXT lasting) or long-lasting or longlasting or continuous or continual or continuation or continued or prospective or retrospective or month* or longitudinal or follow-up* or followup* or maintenance):ab,kw,ti	747689
#12	#10 AND #11	4623
#13	((zimeldin* or zimelidin* or fluoxetine* or floxetin* or citalopram* or cytalopram* or nitalapram* or paroxetine* or sertraline* or alaproclat* or fluvoxamin* or etoperidon* or escitalopram* or "(S)-citalopram" or moclobemid* or moclobamid* or toloxaton* or mianserin* or mianseryn* or nomifensin* or minaprin* or bifemelan* or oxaflozan* or mirtazapine* or mepirzepin* or bupropion or amfebutamon* or medifoxamin* or pivagamine or venlafaxin* or milnacipran* or midalcipran* or reboxetine or reboxitine or gepiron* or duloxetine or desvenlafaxine or O-desmethylvenlafaxine or vilazodon* or vortioxetin*) near/6 (long or lengthy or (long next term) or long-term or longterm or long-time or longtime or (longer next term) or (long next lasting) or long-lasting or longlasting or continuous or continual or continuation or continued or maintenance or month* or (year* not (age* near/3 year*)))):ab,ti	1282
#14	#12 or #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 1986 and May 2019	5192
#15	#14 with Publication Year from 1986 to 2019, in Trials	4982

---

## Vedlegg 4. Kodebok

---

### RAMMEVERK OG Kodebok

#### Langtidseffekter av antidepressiver

#### Forord

Kodingen av de inkluderte publikasjonene har til hensikt å gi dem faglig relevante merkelapper. Denne kodeboken har som hensikt å gi tydelige begrepsforklaringer for å oppnå en felles begrepsforståelse hos koderne. På den måten vil vi forsøke å unngå problemer med lav inter-rater reliabilitet og at kodene ikke er dekkende for temaer som omhandles. Kodeboken inneholder også et sett med koderegler som skal sikre en felles forståelse for anvendelsen av de ulike kodene.

Oppsummert forskning ser problemstillinger i fugleperspektiv.

Et av produktene av denne forskningskartleggingen er en interaktiv matrise som illustrerer forekomsten av publikasjoner som handler om ulike antidepressiver for ulike målgrupper. Brukerne av matrisen kan velge en gitt kombinasjon av målgruppe og type antidepressiver, og få opp en referanseliste med publikasjoner som er kodet med den aktuelle målgruppen og medikamentet. Vi antar at brukeren da forventer å lett finne fram til resultater for den valgte kombinasjonen når han eller hun går inn i publikasjonene i referanselisten. Det er derfor viktig at vi kun bruker koder som representerer kjerneproblemstillingene i **publikasjonene**.

#### Rammeverk

Rammeverket for kodingen av publikasjonene består av fire hovedkategorier: **Segmenter**, **Filtere**, **Målgrupper/diagnoser** og **Behandling**. Målgrupper/-problemer og Behandling kommer til å presenteres i hver sin akse i en matrise. Matrisen vil kunne filtreres på Publiseringsår, Kjønn, Aldersgrupper, og Utfall.

#### Segmenter

Hovedkategorien **Segmenter** består av fire koder for studiedesign: (1) systematiske oversikter/metodevurderinger (SR/HTA), (2) randomiserte studier, (3) ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe (CCT), og (4) studier uten kontrollgruppe.

## Filtere

Hovedkategorien **Filtere** består av underkategorier med hvert sitt sett med koder (Tabell V1).

**Tabell V1.** Underkategorier og koder i hovedkategorien **Filters**

Publise-rings-år	Prosentan-del kvinner	Aldersgrup-per	Utfall	Sammenlikning	Behandlingstid	Oppfølgingstid fra start på behandling	Dose antidepressiver
1986-1990	0-10	Barn (0-11 år)	Symptomer, selvrapp- porterte	Aktiv placebo (med likn. Bivirkninger som AD)	6 mnd.+ inntil 1 år	6 mnd.+ til 1 år	Lav (alle fikk mindre enn DDD)
1991-2000	11-20	Barn og ung- dom (12-17 år)	Symptomer, kliniker- vurderte	Passiv Placebo	Fra og med 1 år til 2 år	Fra og med 1 til 2 år	DDD er øvre grense
2001-2010	21-30	Voksne (18- 64 år)	Symptomer, pårøren- devurderte	Ingen behandling	Mer enn 2 år	Fra og med 2 år til 5 år	Variasjonsbredden in- kluderer DDD
2011-2019	31-40	Eldre (65 år og eldre)	Remisjon	Annen behandling uten antidepressiver		Fra og med 5 år til 10 år	OK (dose = DDD)
	41-50	Uspesifisert	Frafall fra behandling	Annet antidepressiv		10 år og lenger	DDD er nedre grense
	Nøyaktig 50		Antall døgn innlagt	Ikke aktuelt (1 gruppe)			Høy (alle fikk mer enn DDD)
	51-60		Deltakelse i arbeidsliv- et	Standard behandling			Behandlingsgruppene fikk ulike doser i for- hold til DDD
	61-70		Kognitiv fungering				Ikke relevant
	71-80		Livskvalitet				Høy og ikke rapportert
	81-90		Vektøkning				DDD er nedre grense og DDD er ukjent
	91-99		Hodepine				DDD er ukjent
	Nøyaktig 100		Svette				Ikke relevant
			Skjelvninger				Ikke rapportert
			Seksuelle forstyrrelser				
			Impotens				
			Søvnforstyrrelser				



Publiserings-år	Prosentandel kvinner	Aldersgrupper	Utfall	Sammenlikning	Behandlingstid	Oppfølgingstid fra start på behandling	Dose antidepressiver
			Hjerterytmeforstyrrelser				
			Høyt blodtrykk				
			Lavt blodtrykk				
			Hjertebank				
			Munntørhet				
			Forstoppelse				
			Annet				
			Ikke aktuelt				
			Uspesifisert				

## Filtere (fortsatt)

Verdensdel	Diagnoser (ICD-koder)	Publikasjonstype	Erfaring med antidepressiver	Forsknings-spørsmål	Interessekonflikter
Nord-Amerika	Depressiv episode	Systematisk oversikt	Naive	Effekt av å stoppe bruk	Har oppgitt konflikter
Europa	Tilbakevendende depressiv lidelse	RCT	Brukt antidepressiver før studiestart	Effekt av å bruke	Har oppgitt at det ikke er konflikter
Asia	Vedvarende stemningslidelse	Ikke-RCT		Bivirkninger	Ikke rapportert om det er konflikter
Sør-Amerika	Annet	Studie uten kontrollgruppe			Mulige konflikter kan antas
Afrika					Rapportert at det ikke var konflikter, men konflikter kan likevel antas
Oseania					

## Filtere (fortsatt)

Inklusjon basert på innledende forsøk (lead-in)?	Grad av depresjon	Rapportering av positive utfall og bivirkninger
Ja	Mild	Rapporterer bare positive utfall
Nei	Moderat	Rapporterer bare bivirkninger
	Alvorlig	Rapporterer både positive utfall og bivirkninger
	Ikke rapportert	

## Behandling

Hovedkategorien **Behandling** har syv underkategorier som hver har et sett med koder.

**Tabell V2.** Underkategorier og koder i hovedkategorien **Behandling** (med ATC-koder)

Selektive serotonin-reopptaks-hemmere (SSRI)	Selektive noradrenalin- og serotonin- reopptaks-hemmere (SNRI)	Selektive noradrenalinreopptakshemmere (NRI)	Selektive noradrenalin og dopamin-reopptakshemmere
Zimeldine (N06A B02)	Venlafaksin (N06A X16)	Reboksetin (N06A X18)	Bupropion (N06AX12)
Fluoksetin (N06A B03)	Duloksetin (N06A X21)		
Citalopram (N06A B04)			
Paroksetin (N06A B05)			
Sertralin (N06A B06)			
Alaproclate N06A B07			
Fluvoksamin (N06A B08)			
Etoferidone (N06A B09)			
Escitalopram (N06A B10)			

<b>Reseptor-antagonister</b>	<b>RIMA = reversible, selektive monoamin- oksidase A-hemmere</b>	<b>Andre antidepressiver</b>
Mianserin (N06AX03)	Moklobemid (N06AG02)	Vilazodone N06AX24
Mirtazapin (N06AX11)		Vortioksetin N06AX26
		Nomifensine N06AX04
		Minaprine N06AX07
		Bifemelane N06AX08
		Oxaflozane N06AX10
		Medifoxamine N06AX13
		Pivagabine N06AX15
		Milnacipran N06AX17
		Gepirone N06AX19
		Desvenlafaxine N06AX23
		Selegiline QN06AX90

## Koderegler

**Samtlige koder vi bruker for en gitt publikasjon må gjenspeile kjerneproblemstillinger i publikasjonen. Kjerneproblemstillingene skal eksplisitt framgå i tittel/sammendrag, inklusjonskriterier og/eller analyser, uten at det skal være nødvendig å gjette eller lete seg til om en gitt kode passer. Ikke bruk koder som ikke gjenspeiler kjerneproblemstillinger i publikasjonen, selv om de passer for temaer publikasjonen nevner eller berører.**

Kodene kan som hovedregel kombineres med hverandre, både innenfor og mellom kategorier, så lenge regel 1 følges. I noe særtilfeller er kodene innenfor en kategori gjensidig utelukkende. Dette går klart fram i forklaringen av kategorien.

Samtlige publikasjoner MÅ kodes i alle hovedkategorier (Segments, Filters, Målgrupper/diagnoser og behandling). Det betyr at hver publikasjon må få minst én kode fra hver av hovedkategoriene. Det er også obligatorisk å bruke minst én kode fra noen av underkategoriene. Dette går klart fram i forklaringen av kategoriene.

Annet: Bruk denne koden når **publikasjonen** eksplisitt avgrenser til innhold rammeverket mangler koder for, men som bør komme med i en gitt underkategori. Spesifiser da i notatfeltet hva koden gjelder.

Ikke aktuelt: Bruk denne koden hvis ingen av kodene i en underkategori passer for publikasjonen

Uspesifisert: Bruk denne koden hvis publikasjonen ikke har avgrenset på noen av kodene i en underkategori (f.eks. kjønn, aldersgrupper)

Koderegler og -forklaringer for hoved- og underkategorier

### Segmenter

Det er obligatorisk å bruke én av kodene for studiedesign (SR/HTA, RCT, CCT, studier uten kontrollgruppe). Kodene for studiedesign er gjensidig utelukkende (dvs at kun én av de fire kodene for studiedesign kan brukes på en oversikt).

## Filtere

### Publiseringsår (obligatorisk)

Bruk koden intervallet som publiseringsåret faller inn under

Det er obligatorisk å bruke én av kodene for publiseringsår

Kodene er gjensidig utelukkende (dvs at en publikasjon kun kan falle innenfor ett intervall for publiseringsår

NB! publikasjoner fra før 1986 skal ekskluderes

### Kjønn

Koder	Forklaring
Prosentandel kvinner (kategorier)	Som definert i <b>publikasjonen</b>

### Aldersgrupper

Koder	Forklaring
Barn	Alder fra 0 til og med 11 år

Ungdom	Alder fra og med 12 til og med 17 år
Voksne	Alder fra og med 18 år til og med 64 år
Eldre	Alder fra og med 65 år og oppover
Ikke spesifisert	Når publikasjonen ikke avgrenser på alder
Annet	Når publikasjonen avgrenser til en aldersgruppe vi mangler kode for, men som bør komme med som en egen kode (spesifiser i notatfeltet hva koden gjelder)

#### Utfall

Hvis **publikasjonen** både spesifiserer primær- og sekundærutfall: bruk koder for primærutfallene

Koder	Forklaring
Mortalitet	Antall/andel av pasientene som døde
Selvrapporterte symptomer	Pasientene har fylt ut spørreskjema eller blitt intervjuet
Klinikerrapporterte symptomer	Klinikerens/behandlerens vurdering av pasientens tilstand
Pårørenderapporterte symptomer	Pasientens pårørende sine vurderinger av pasientens tilstand
Remisjon	Ingen symptomer på depresjon er tilstede
Frafall fra behandling	Frafall fra eller manglende etterlevelse av behandlingen
Antall døgn innlagt	Antall døgn innlagt på sykehus eller annen institusjon på grunn av depresjon
Deltakelse i arbeidslivet	Har jobbet deltid eller fulltid i betalt jobb
Kognitiv fungering	
Livskvalitet	

Vektøkning	
Hodepine	
Svette	
Skjelvninger	
Seksuelle forstyrrelser	
Impotens	
Søvnforstyrrelser	
Hjerterytmeforstyrrelser	
Høyt blodtrykk	
Lavt blodtrykk	
Hjertebank	
Munntørrhet	
Forstoppelse	
Annet	Når <b>publikasjonen</b> avgrenser til en utfallskategori vi mangler kode for, men som bør komme med som en egen kode (spesifiser i notatfeltet hva koden gjelder)

#### Diagnoser (obligatorisk)

Alle **publikasjoner** må kodes i minst én diagnosekategori, og kan kodes i flere kategorier

Bruk kun kategorier for diagnoser som **publikasjonen** spesifiserer i tittel/abstract, inklusjonskriterier og eller analyser

IKKE bruk kategorier som ikke er spesifisert i **publikasjonen**.

---

## Vedlegg 5. Ekskluderte studier

---

Vi har valgt å ikke legge ved listen over de 1255 ekskluderte fulltekstene.

<b>Eksklusjonsgrunn</b>	<b>Antall studier</b>
Feil målgruppe	169
For kort behandlingstid	303
Ikke om langtidseffekter eller bivirkninger	208
Ikke om antidepressiver eller feil type antidepressiver	136
Ikke en systematisk oversikt publisert etter 2010	133
Feil type publikasjon	306

## Vedlegg 6. Mulig relevante studier funnet i Clinicaltrials.gov 7/2-20

<b>ClinicalTrials.gov Identifier</b>	<b>Tittel</b>	<b>URL</b>
NCT03108625	Continuation With Vortioxetine in Child and Adolescent Patients With Major Depressive Disorder (MDD) From 7 to 17 Years of Age	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108625">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108625</a>
NCT01808651	A Study of Fluoxetine in Major Depressive Disorder (MDD) Long-Term Dosing	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808651">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808651</a>
NCT01485887	Venlafaxine ER Long-Term Extension Study for Major Depressive Disorder (MDD)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485887">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485887</a>
NCT01421342	VA Augmentation and Switching Treatments for Improving Depression Outcomes (VAST-D)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01421342">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01421342</a>
NCT01323478	Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323478">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323478</a>
NCT01309542	Long-Term Safety Of DVS-233 SR In Patients With Major Depressive Disorder	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309542">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309542</a>
NCT01152996	Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) - Open Label Extension Study	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01152996">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01152996</a>
NCT00831415	Study Evaluating Long-Term Safety of Desvenlafaxine Succinate Sustained Release With Japanese Adult Subjects in Major Depressive Disorder (MDD)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831415">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831415</a>
NCT00761306	Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00761306">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00761306</a>



<b>ClinicalTrials.gov Identifier</b>	<b>Tittel</b>	<b>URL</b>
NCT00707980	Safety and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00707980">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00707980</a>
NCT01808651	A Study of Fluoxetine in Major Depressive Disorder (MDD) Long-Term Dosing	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808651">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808651</a>

## Vedlegg 7. Alfabetisk liste over rapporterte mulige bivirkninger av anti-depressiver og antall ganger de ble rapportert i de inkluderte artiklene.

Forhåndsdefinerte utfall er markert med grønt.

Not reported	65	Central nervous system	1
There were no adverse effects	2	Chest pain	2
Adverse effects not specified	7	Cognitive deficits	6
		Confusion	1
Abnormal dreams	9	Constipation	25
Abnormal liver function	2	Conversion disorder	2
Abnormal thinking	1	Convulsion and epilepsy	2
Abnormal vision	1	Cough	3
Abdominal cramps	1	Cystitis	1
Abdominal pain	15	Death	6
Abortion, spontaneous	2	Death from hyperischemic heart disease	1
Accidental injury	13	Death from lung cancer	1
Accidental overdose	2	Death from pancreatic cancer	1
Adjustment disorder with disturbance of conduct	2	Decreased appetite	7
Adynamia	1	Decreased diastolic blood pressure	2
Agitation	8	Decreased intraocular pressure	1
Aggression	1	Decreased systolic blood pressure	2
Alanine aminotransferase increase	1	Decreased width in anterior chamber depth	1
Alzheimer	1	Dementia	2
Anorexia	11	Depression	4
Apathy	2	Dermatologic rash or pruritis	1
Aphthous ulcers	1	Diabetes Mellitus	4
Arrhythmias	2	Diaphoresis	1
Arthralgia	4	Diarrhea	34
Asthenia/fatigue	41	Diverticular perforation	1
Atrial fibrillation	1	Dizziness/vertigo	48
Babeosis	1	Dry mouth	35
Back pain	17	Dyspnea	2
Blood creatine phosphokinase increase	1	Dyspepsia/heart burn	8
Blurred vision	6	Emotional distress	1
Breast cancer	2	Epilepsy	3
Bronchitis	4	Elevated cholesterol	2
Cardiovascular system	2	Endodontic procedure	1

Extrapyramidal symptoms	1
Fainting	1
Feeling detached	1
Flatulence	1
Functional impairments	1
Gastralgia	1
Gastroenteritis	3
Gastrointestinal	3
General disorders	1
Glaucoma	1
Glossitis	1
Headache	70
Hostility	1
Hot flushes	1
Hyperglycemia	1
Hyperprolactinemia	1
Hypoaesthesia	1
Hypertension	8
Hypokalaemia	1
Hypomania	2
Hypotension	1
Impulsivity	1
Increased appetite	9
Increased diastolic blood pressure	2
Increased supine pulse	1
Increased systolic blood pressure	2
Infections	6
Influenza	15
Inner tension	1
Insomnia	47
Intentional overdose	2
Intolerance	1
Irritable bowel syndrome	3
Irritability	3
Jaundice	2
Libido decreased	9
Lightheadedness	3
Maculopapular rash	1
Major malformation (fetus)	1
Malaise	1
Mania	2

Manic switch	1
Menstrual problems	1
Migraine	3
Muscle/joint pain	1
Muscle spasms/twitching	8
Muscular tension	1
Myalgia	3
Mydriasis	2
Nasopharyngitis	15
Nausea/vomiting	68
Neck pain	1
Nonfasting glucose	1
Non-fatal hysterectomy	1
Non-fatal hemotympanum resulting in blood clot	1
Pain	8
Pain in extremity	3
Palpitations	10
Panic attacks	1
Parasthesia	1
Peripheral oedema	2
Pharyngitis	6
Pharyngolaryngeal pain	1
Pilonidal cyst	2
Pneumonia	3
Polyphagia	1
Postural hypotension	2
Premenstrual syndrome	1
Pyrexia	1
Profuse sweating (hyperhidrosis)	24
Pruritus	2
Psychiatric disorders	1
Psychosis	1
Rapid pulse	3
Rash	1
Respiratory distress	1
Rhinitis	8
Restless legs	2
Restlessness/Nervousness/anxiety	34
Seasonal allergy	1
Sedation	4

Self-injury	1
Sexual disorders	30
Sinusitis	3
Sleep problems/sleepiness	42
Stevens-Johnson syndrome	2
Social phobia	1
Staggering sensation	1
Stroke, non-fatal	1
Suicidality	29
Tachycardia	5
Tachyphylaxis	1
Taste perversion	1
Thirst	1
Tinnitus	3
Total bilirubin	1
Trauma, non-pathological	1

Tremor	10
Trismus	1
Upper respiratory tract infection	18
Urinary difficulties	5
Urinary incontinence	1
Urinary tract infection	5
Uterine leiomyoma	1
Vasodilation	1
Vivid dreams	1
Tachychardia	1
Weight gain	35
Weight loss	8
Withdrawal syndrome	1
Xerostomia	1
Yawn	3

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Mai 2020

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)