

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03230148

Psykoterapi ved svært behandlelig depression

Ida-Marie T.P. Arendt^{1, 2, 3} & Stine Bjerrum Møller^{1, 2}

1) Afdeling for Traume- og Torturoverlevende, ATT, Psykiatrien i Region Syddanmark, 2) Videnscenter for Psykotraumatologi, Institut for Psykologi, Syddansk Universitet, 3) Psykoterapeutisk Klinik, Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger 2023;185:V03230148

HOVEDBUDSKABER

- Ved svært behandlelig depression (SBD) ses oftere barndomstraumer, personlighedsforstyrrelse eller accentuerede træk end ved non-SBD.
- Disse faktorer mindsker muligvis effekten af psykoterapi, såsom kognitiv adfærdsterapi.
- Der er begrænset evidensgrundlag for mere målrettede psykoteraformer.

I den kliniske dagligdag ses en subgruppe af depressionspatienter med såkaldt svært eller vanskeligt behandlelig depression (SBD), som i klinisk praksis kan defineres som »depression, som fortsat udgør en betydelig byrde trods gængse behandlingsforsøg« [1] (vores oversættelse). I forskning operationaliseres SBD ofte som depression, der er enten kronisk (af mindst to års varighed) og/eller behandlingsresistent (fortsat depression efter behandling med mindst to antidepressiva af hver sin klasse i mindst fire uger i tilstrækkelig dosering). Når der i denne artikel ses på patienterne under ét samlebegreb, SBD, er det under antagelsen, at der formentlig er stort overlap mellem de to patientgrupper [2].

Denne artikel vil præsentere evidens for effekt af psykoterapeutiske førstevalgsbehandlinger, f.eks. kognitiv adfærdsterapi (KAT), samt et udvalg af andre teraformer, som kan være særligt egnede til SBD. På trods af at operationaliseringen af SBD ikke omfatter manglende respons på psykoterapi, tyder litteraturen nemlig på, at patienter med SBD har særlige karakteristika, som præsenteret nedenfor, sammenlignet med patienter med non-SBD, hvilket har relevans ift. differentiell effekt af forskellige psykoteraformer. For gennemgang af andre behandlingsmuligheder henvises til et nyligt Cochrane-review og den seneste danske nationale kliniske retningslinje [3-5].

SBD udgør anslået mellem 15-35% af alle depressionstilfælde [2]. Ift. andre patienter med

depression ses ved SBD ringere livskvalitet, herunder lavere funktionsevne grundet følelsesmæssige problematikker, og desuden øget suicidalrisiko og somatisk komorbiditet [6]. Udgifter til brug af sundhedsydelse, herunder psykiatriske indlæggelser, er op til 40% højere end for andre patienter med depression [7]. Endelig ses et stort produktionstab grundet højere sygefravær og ofte svag eller ingen tilknytning til arbejdsmarkedet [6].

Særlige karakteristika ved SBD inkluderer højere prævalens af barndomstraumer – op mod 75% – end for andre patienter med depression [8]. Der ses desuden oftere accentuerede personlighedstræk, dysfunktionel interpersonel adfærd, en mere rigid tænkemåde eller egentlig komorbid personlighedsforstyrrelse [9, 10]. Disse faktorer er formentlig både bagvedliggende årsager, forværende og vedligeholdende for depressionen. Psykiatrisk komorbiditet, såsom angst og misbrug, samt tidligere depressioner og residuale depressionssymptomer kan være yderligere risikofaktorer for udvikling af SBD [1, 11].

PSYKOTERAPI VED SVÆRT BEHANDLELIG DEPRESSION

De Nationale Kliniske Retningslinjer fra 2016 for nonfarmakologisk behandling af depression samt NICE-guidelinene anbefaler, at patienter med SBD, hvor depressionsgraden aktuelt er moderat til svær, tilbydes psykoterapi i tillæg til eller i stedet for psykofarmakologisk behandling, ud fra princippet, at ineffektiv behandling principielt bør seponeres [2, 12]. Et review fra 2019 finder, at kombinationsbehandling med psykoterapi og psykofarmakologi i gennemsnit er bedre end psykofarmakologi alene, med en effektstørrelse på $d = 0,42$ [13].

I et nyligt Cochrane-studie af behandlingsresistent depression efter kun ét utilstrækkeligt behandlingsforsøg med antidepressiva fandt man god effekt på selvrapporterede depressionssymptomer (effektstørrelse: $d = 0,40$) efter seks måneders psykoterapibehandling – primært KAT, desuden dynamisk og interpersonel terapi m.v. Der var dog sparsom evidens for medium- og langtidseffekter [14]. I et review af *Cuijpers et al* [15] med fokus på kronisk depression fandt man derimod markant lavere effektstørrelse ($d = 0,23$) af psykoterapi end tilsvarende reviews har fundet for ikkekronisk depression ($d = 0,70-0,90$), ligesom der sås sjældnere forekomst af de såkaldte »sudden gains« – pludselig væsentlig bedring – som ellers er indikativt for godt behandlingsudbytte. I reviewet af *Cuijpers et al* fandt man desuden, at der er behov for mere længerevarende psykoterapeutisk behandling end for ikke-SBD for at få tilstrækkelig og varig effekt – mindst 18 sessioner, evt. op til et år eller længere kan være nødvendig [12, 15, 16].

Mens ovenstående evidens ikke er entydig i sin definition af patientmålgruppen, kan forsigtigt konkluderes, at der er grund til at tilbyde psykoterapi for SBD, men at der kan være ringere effekt heraf end for ikke-SBD. Angående de nævnte hyppigt forekommende karakteristika ved SBD anbefaler NICE-guidelinene ved depression og komorbid personlighedsforstyrrelse samtidig behandling med både terapi og psykofarmaka som førstevalgsbehandling [12]. For patienter med depression og barndomstraumer viser flere større studier bedre effekt af behandling, der inkluderer psykoterapi fremfor psykofarmaka alene [17]. Tidligere har evidensen peget på, at

barndomstraumer prædikerede dårligere effekt af depressionsbehandling, om end et nyligt studie af psykoterapi og -farmakologi ikke bekræfter dette [8].

Ofte er KAT førstevalg i behandling af depression (f.eks. anbefalet i NICE-guidelinene [12]). Her arbejdes primært med den depressive tænkning og adfærd for at opnå bedring på det følelsesmæssige plan. Et systematisk review og metaanalyse af seks studier finder god effekt på SBD af KAT og andre kognitive terapier under ét [18], inkl. mindfulnessbaseret kognitiv terapi (MBCT) [13, 14]. Andre studier finder mere specifikt for patienter med SBD og barndomstraumer og/eller komorbid personlighedsforstyrrelse, at KAT er mindre effektiv [19, 20].

En europæisk guideline for behandlingen af kroniske former for depression anbefaler at der pga. barndomstraumer, personlighedspatologi og andre komplicerende faktorer gives mere specialiseret og målrettet psykoterapeutisk behandling end de sædvanlige førstevalgsbehandlinger, f.eks. KAT [10]. De fleste af de undersøgte psykoterapier i ovenstående reviews (KAT, interpersonel terapi, dynamisk terapi mv.) har ikke været specifikt målrettede SBD [13, 14].

Dette giver anledning til at se nærmere på evidens for SBD-rettede psykoterapiformer [14]. Det vil ikke være en udtømmende liste, men et udvalg med behandlingsmodel og -rationale målrettet SBD, herunder nogle af de nævnte særlige karakteristika.

EFFEKT AF SBD-RETTEDE PSYKOTERAPIER

Cognitive behavioural analysis system of psychotherapy (CBASP) er specifikt udviklet til kronisk depression og adresserer især interpersonelle problematikker som resultat af tidlige traumer [10]. Evidensen sammenfattes i den seneste nationale kliniske retningslinje for SBD til en svagt positiv anbefaling, idét CBASP er fundet effektiv i flere større studier [5]. I et studie finder man desuden bedre effekt på kronisk depression af 52 ugers behandling med CBASP ift. tilsvarende terapivarighed med hovedsageligt KAT og interpersonel terapi [16]. En nylig metaanalyse sætter spørgsmålstegn ved, om CBASP generelt set er mere effektiv end andre terapiformer for patienter med kronisk depression [21]. Specifikt for patienter med kronisk depression og psykisk misbrug i barndommen ser der dog ud til at være bedre langtidseffekt af CBASP end støttende samtaler [22], ligesom et stort studie af CBASP og nefazodon viser, at patienter med kronisk depression og barndomstraumer får bedst effekt af CBASP [17]. CBASP er endnu ikke særlig udbredt i Danmark og vil derfor kræve et stort ressourceforbrug at implementere [5].

Mindfulnessbaseret kognitiv terapi (MBCT) er et kortvarigt gruppeinterventionsprogram oprindeligt udviklet til at forhindre tilbagefald af depression ved at adressere bl.a. rumination, følelsesregulering og self-compassion. Patienter med hhv. periodisk depression og SBD har visse fællestræk [23], hvorfor MBCT kunne være relevant også for sidstnævnte. I et stort studie med patienter med SBD fandt man en positiv effekt på depressionssymptomer, men ringere effekt for patienter med barndomstraumer eller personlighedsforstyrrelse [24]. I et andet studie sås også

god effekt af MBCT, men desuden et højt drop-out [25]. I en direkte sammenligning mellem MBCT og CBASP for kronisk depression var CBASP mere virksom [26].

Schematerapi adresserer både barndomstraumer og accentuerede personlighedstræk [27]. Terapiformen er netop udviklet til patienter med komplekse psykiske problemstillinger, f.eks. personlighedsforstyrrelser, som gør, at der ikke ses tilstrækkelig effekt af her og nu-fokuserede terapiformer, f.eks. KAT. Schematerapi arbejder dermed direkte med følelsesmæssige traumer fra opvæksten samt de dysfunktionelle psykiske mønstre, som aktuelt er problematiske i patientens liv [27]. Til SBD er brugen af schematerapi relativt ny, men to mindre studier har vist effektstørrelser på $d = 1,30-2,02$ [27, 28]. I dansk sammenhæng er netop igangsat et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie i regi af denne artikels forfattere.

Evidensen peger dermed foreløbig på, at KAT, CBASP, MBCT og tentativt schematerapi kan være hjælpsom for SBD. Særligt ved tilstedeværelse af barndomstraumer eller personlighedsforstyrrelse kan CBASP og muligvis schematerapi være mere effektiv.

DISKUSSION OG PRAKTISKE PERSPEKTIVER I BEHANDLINGEN AF SVÆRT BEHANDLELIG DEPRESSION

Ideelt set skulle vi i klinisk praksis kunne tilbyde patienter med risiko for at udvikle SBD en specialiseret og målrettet behandling, inden de har udviklet kronisk depression og/eller har prøvet flere medikamenter uden effekt. Selvom flere risikofaktorer for SBD er identificeret, er evidensen for egentlige prædiktorer for udvikling af SBD foreløbig mangelfuld. Vurderingen af, om en patient potentielt kan komme til at lide af SBD, må derfor være et klinisk og individuelt skøn, herunder af tilstedeværelsen af de nævnte karakteristika, som kan være forbundne med SBD.

Der bør reageres hurtigt, når en patient ikke bedres trods behandling – i både NICE-guidelinene og Cochrane-reviewet på området anbefales, at man allerede efter fire uger uden tilstrækkelig effekt af antidepressiva overvejer behandlingsskift og tillæg af psykoterapi [12, 14]. Man må som kliniker her forsøge at holde håbet oppe hos patienten [12]. Manglende respons på det første behandlingsforsøg betyder ikke, at patienten ikke er terapiegnet; det kan være, at en anden evidensbaseret psykoterapi vil vise sig mere virksom [29].

På baggrund af forskningslitteraturen er det ikke muligt endegyldigt at anbefale valg af terapeutisk retning. Komorbiditet og barndomstraumer, herunder også et invaliderende opvækstmiljø, svær mobning og lign., kan dog fungere som retningsgivende for valg af videre behandling [30], f.eks. overvejelser om CBASP eller schematerapi som alternativ til KAT. Desuden er patientpræferencer for behandlingsform en væsentlig prædikator for god behandlingseffekt [3]. Personlighedsforstyrrelser og accentuerede træk kan være svære at bedømme under en aktuel depressiv episode, hvor patienten er præget af depressionen, f.eks. med et stærkt negativt syn på sig selv og verden og med problemer i relationer. Bedømmelsen af dette må derfor bero på en tidligere stillet diagnose og/eller kendskab til patienten uden for en depressiv episode.

Patienter med SBD udgør en reel og stor subgruppe, der har været underprioriteret i psykoterapeutisk forskning [3, 29]. Herunder mangler viden om, hvilken psykoterapi der bør tilbydes patienter, der ikke har responderet på første terapiforsøg [12]. Litteraturen lider desuden af inkonsistens ift. definitionen af SBD, samt om der er fokus på hhv. kronisk eller behandlingsresistent depression eller begge dele samlet. Det er i tillæg relevant at undersøge behandlingseffekten på andre outcomemål end depressionssymptomer, idet psykoterapi også kan bevirke bedring i f.eks. livsmestring, funktionsevne og livskvalitet [5]. I forlængelse heraf må nævnes, at rettidig, specialiseret og tilstrækkeligt langvarig behandling til patientgruppen sandsynligvis også kunne have samfundsøkonomisk positiv effekt [14].

Konkluderende er formålet med denne artikel at øge opmærksomheden på, at patienter med depression er en heterogen gruppe, hvilket der må tages højde for i valg af psykoterapeutisk behandling. Ligesom ved medicinsk behandling kan der være forskelle i både fokus og mål for behandling og effekten af denne behandling.

Korrespondance *Ida-Marie T.P. Arendt*. E-mail: ida-marie.arendt@regionh.dk

Antaget 21. juli 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. august 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2023;185:V03230148

SUMMARY

Psychotherapy for difficult-to-treat depression

Ida-Marie T.P. Arendt & Stine Bjerrum Møller

Ugeskr Læger 2023;185:V03230148

A large patient subgroup (15-35%) with difficult-to-treat depression (DTD) differs from patients with non-DTD in both psychopathological complexity and the effect of treatment. This review investigates how the effect of psychotherapy is lower than for non-TRD, possibly related to differing personal characteristics. Psychotherapies such as the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, mindfulness-based cognitive therapy, and schema therapy are promising yet understudied treatment options. In clinical practice, awareness of potential DTD in patients is important to tailor treatment in a timely manner.

REFERENCER

1. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord.* 2020;267:264-282.

- doi:10.1016/j.jad.2020.02.023.
2. Ladegaard N, Buchholtz PE, Christensen EM et al. National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression, 2016. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/nkr-non-farmakologisk-behandling-af-unipolar-depression> (30. nov 2022).
 3. Moeller SB, Gbyl K, Hjorthøj C et al. Treatment of difficult-to-treat depression – clinical guideline for selected interventions. *Nord J Psychiatry*. 2022;76(3):177-188. doi:10.1080/08039488.2021.1952303.
 4. Davies P, Ijaz S, Williams CJ et al. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD010557. doi:10.1002/14651858.CD010557.pub2.
 5. Videbech P, Martiny K, Gbyl K et al. Vanskeligt behandlelig depression: national klinisk retningslinje, 2020. <https://www.dpsnet.dk/wp-content/uploads/2021/02/nkr-vanskeligt-behandlelig-depression.pdf> (30. nov 2022).
 6. Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):247. doi:10.1186/s12888-019-2222-4.
 7. Gibson TB, Jing Y, Smith Carls G et al. Cost burden of treatment resistance in patients with depression. *Am J Manag Care*. 2010;16(5):370-7.
 8. Kuzminskaite E, Gathier AW, Cuijpers P et al. Treatment efficacy and effectiveness in adults with major depressive disorder and childhood trauma history: a comprehensive meta-analysis. *Neuroscience Applied*. 2022;1:100224. doi:10.1016/j.nsa.2022.100224.
 9. Köhler S, Chrysanthou S, Guhn A, Sterzer P. Differences between chronic and nonchronic depression: systematic review and implications for treatment. *Depress Anxiety*. 2019;36(1):18-30. doi:10.1002/da.22835.
 10. Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry*. 2016;33:18-36. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.12.003.
 11. Cepeda MS, Reys J, Ryan P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: results of a cohort study. *Depress Anxiety*. 2018;35(7):668-673. doi:10.1002/da.22774.
 12. National Institute for Health and Care Experts. Depression in adults: treatment and management. NICE guideline, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> (30. nov 2022).
 13. Van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L et al. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2019;49(3):366-379. doi:10.1017/s003329171800199X.
 14. Ijaz S, Davies P, Williams CJ et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010558. doi:10.1002/14651858.CD010558.pub2.
 15. Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J et al. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clinical Psychol Rev*. 2010;30(1):51-62. doi:10.1016/j.cpr.2009.09.003.
 16. Wiersma JE, Van Schaik DJF, Hoogendorn AW et al. The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2014;83(5):263-9. doi:10.1159/000360795.
 17. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14293-6. doi:10.1073/pnas.2336126100.
 18. Li JM, Zhang Y, Su WJ et al. Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2018;268:243-250. doi:10.1016/j.psychres.2018.07.020.

19. Lopez MA, Basco MA. Effectiveness of cognitive behavioral therapy in public mental health: comparison to treatment as usual for treatment-resistant depression. *Adm Policy Ment Health*. 2015;42(1):87-98. doi:10.1007/s10488-014-0546-4.
20. Shamseddeen W, Asarnow JR, Clarke G et al. Impact of physical and sexual abuse on treatment response in the treatment of resistant depression in adolescent study (TORDIA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(3):293-301. doi:10.1016/j.jaac.2010.11.019.
21. Habtewold TD, van Bronswijk S, Peeters F, Ba&türk N. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) may not be superior to other treatments for chronic depression: correspondence. *J Affect Disord*. 2022;308:188-189. doi:10.1016/j.jad.2022.04.049.
22. Bausch P, Fangmeier T, Meister R et al. The impact of childhood maltreatment on long-term outcomes in disorder-specific vs. nonspecific psychotherapy for chronic depression. *J Affect Disord*. 2020;272:152-157. doi:10.1016/j.jad.2020.03.164.
23. Humer E, Kocsis-Bogar K, Berger T et al. A comparison of the three year course between chronic depression and depression with multiple vs. few prior episodes. *Psychiatry Res*. 2020;291:113235. doi:10.1016/j.psychres.2020.113235.
24. Deen S, Sipe W, Eisendrath SJ. Mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. In: Eisendrath SJ, ed. *Mindfulness-Based Cognitive Therapy: Innovative Applications*. Springer International Publishing, 2016:133-144.
25. Cladder-Micus MB, Becker ES, Spijker J et al. Effects of mindfulness-based cognitive therapy on a behavioural measure of rumination in patients with chronic, treatment-resistant depression. *Cognitive Therapy and Research*. 2019;43(4):666-678. doi:10.1007/s10608-019-09997-8.
26. Michalak J, Schultze M, Heidenreich T, Schramm E. A randomized controlled trial on the efficacy of mindfulness-based cognitive therapy and a group version of cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronically depressed patients. *J Consult Cli Psychol*. 2015;83(5):951-63. doi:10.1037/ccp0000042.
27. Renner F, Arntz A, Peeters FPML et al. Schema therapy for chronic depression: Results of a multiple single case series. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2016;51:66-73. doi:10.1016/j.jbtep.2015.12.001.
28. Malogiannis IA, Arntz A, Spyropoulou A et al. Schema therapy for patients with chronic depression: a single case series study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2014;45(3):319-29. doi:10.1016/j.jbtep.2014.02.003.
29. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F et al. The neglected role of psychotherapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):90-93. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21050535.
30. Dodd S, Bauer M, Carvalho AF et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: what to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(7):483-494. doi:10.1080/15622975.2020.1851052.