

Er depressive lidelser forårsaget af langvarig stress på arbejde?

Et systematisk review med meta-analyse

Sigurd Mikkelsen, overlæge, emeritus, dr.med., Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, København, Danmark

David Coggon, professor of Occupational and Environmental Medicine, Emeritus, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, England

Johan Hviid Andersen, professor, overlæge, PhD, Arbejdsmedicin, Hospitalsenheden Vest - Universitetsklinik, Herning, Danmark

Patricia Casey, professor of psychiatry, consultant psychiatrist, emerita, Department. of Psychiatry, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Irland

Henrik Kolstad, professor, overlæge, PhD, Arbejdsmedicin, Dansk Ramazzini Center, Århus Universitetshospital, Århus, Danmark

Esben Meulengracht Flachs, PhD, Specialkonsulent (Biostatistik), Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, København, Danmark

Ole Mors, professor, overlæge, PhD, Institut for Klinisk Medicin - Forskningsenheden for Psykoser, Århus Universitet, Århus, Danmark

Jens Peter Bonde, professor, overlæge, dr.med. Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Københavns Universitet, København, Danmark

Forord

Der er de senere år publiceret ganske mange undersøgelser om sammenhængen mellem psykosociale faktorer på arbejde og udvikling af depression. Arbejdsmarkedets Erhvervssikring og Erhvervssygdomsudvalget har derfor ønsket en udredning af, om der er tilstrækkelig lægevidenskabelig evidens for en årsagsmæssig sammenhæng mellem disse faktorer og udvikling af depressive lidelser.

Projektet er udført på opdrag af Arbejdsmiljøforskningsfonden efter særligt opslag med ansøgningsfrist 3. september 2018 og tilsagn om bevilling 18. december 2018 (projektnr 45-2018-09). Arbejdet med rapporten blev påbegyndt i januar 2019 og afsluttet 15. januar 2020.

Projektet er udført i et samarbejde mellem de på forsiden anførte forfattere og institutioner og afreporteres hermed i form af et dansk resume og en dansk oversættelse af det oprindeligt engelsksprogede review. David Coggon og Patricia Casey var fra projektstart tilknyttet som eksterne konsulenter, men har deltaget i projektet i et omfang, der gør det naturligt, at de er medforfattere på det engelsksprogede review.

Vi ønsker at takke professor, overlæge, dr.med. Lars Vedel Kessing, Psykiatrisk Center København, Afdeling O, Region Hovedstadens Psykiatri, og overlæge, docent, PhD Gunnar Ahlborg, Institutet for Stress Medicin, Göteborg Universitet for deres bedømmelser af manuskriptet, samt forskningsbibliotekar Elizabeth Bengtsen, det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København, for hendes indsats i forbindelse med litteratursøgningen.

København, januar 2020

Forfattergruppen

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning	side 4-10
Review	side 11-33
Forest plots, Figures 1-13	side 34-51
Supplerende materiale	side 52-85
Referencer	side 86-104
Eksterne bedømmelser	side 105-115

Sammenfatning for læsere uden særlig ekspertbaggrund

Baggrund

Depressive lidelser er almindelige og har betydelige konsekvenser for berørte personer og for samfundet. I de seneste årtier har der været et betydeligt antal studier, der har undersøgt sammenhængen mellem depression og psykosociale belastninger på arbejdet.

Arbejdsmarkedets Erhvervssikring og Erhvervssygdomsudvalget har derfor ønsket en gennemgang af den videnskabelige litteratur om problemstillingen med henblik på at vurdere evidensen for, at længerevarende psykosociale belastninger på arbejdspladsen kan forårsage depressive lidelser.

Gennemgangen er foretaget som et "systematisk review", som er en særligt standardiseret metode (PRISMA) til gennemgang og sammenfatning af videnskabelige undersøgelser om en bestemt problemstilling, og med en "meta-analyse", som er en statistisk sammenfatning af risikoestimer fra forskellige undersøgelser. Gennemgangen er anmeldt til et register (PROSPERO) for denne type undersøgelser.

Afgrænsning

Depression

Depression er et begreb, der i almindelig sprogbrug ikke er særligt veldefineret. I den aktuelle sammenhæng har vi defineret depression som en *depressiv lidelse* i henhold til internationale sygdoms-klassifikationer. Der er to klassifikationer for psykiske sygdomme udarbejdet af henholdsvis WHO og Amerikansk Psykiatrisk Selskab, men forskellene mellem kriterierne for depressive lidelser er små og uden betydning i den aktuelle sammenhæng. I det følgende benytter vi WHO's klassifikation og terminologi. Depressive lidelser omfatter flere forskellige lidelser, hvoraf de vigtigste er depressiv enkeltepisode (første depression nogensinde) (F32), tilbagevendende (periodisk) depression (F33) og en kronisk forstemningstilstand (Dysthymi, F34.1). Vi har ikke fundet undersøgelser om sammenhængen mellem andre depressive lidelser eller sidstnævnte lidelse og belastende psykosociale faktorer i arbejdsmiljøet, og gennemgangen fokuserer derfor på depressiv enkeltepisode og tilbagevendende depression. Tilbagevendende depression er defineret ved, at der har været mere end én depressiv enkeltepisode.

Belastende psykosociale faktorer på arbejdspladsen

Der er ikke nogen klar afgrænsning af, hvad der forstås ved belastende psykosociale faktorer på arbejdspladsen. Som udgangspunkt har vi medtaget en bred vifte af mulige belastninger: 1) Fra Karasek's job strain model og iso-strain model: krav, kontrol, indflydelse (decision authority), udviklingsmuligheder (skill discretion) og støtte og kombinationer af disse påvirkninger; 2) Fra Siegrist's anstrengelse-belønnings-ubalance (effort-reward-imbalance) model: anstrengelse, belønning, anstrengelse-belønnings-ubalance og over-involvering (overcommitment); 3) organisatorisk retfærdighed (proceduremæssig og relationel retfærdighed) og 4) følgende enkeltfaktorer: job-usikkerhed, organisatorisk omlægning, arbejdstimer, arbejdsmæssige overbelastning, arbejde med tidsfrister, skifteholdsarbejde, rolle-konflikt, konflikt med kolleger, konflikter med overordnede, vold og trusler, mobning og chikane, emotionel belastning, pleje (caregiving), social kapital og meningsfuldt arbejde. Disse eksponeringer er typisk målt med spørgeskemaer, der kan være udformet på mange forskellige måder.

Depressiv enkeltepisode og tilbagevendende depression

Diagnose

Der er ingen objektiv 'guld'-standard for diagnosen depressiv enkeltepisode eller tilbagevendende depression. I klinisk sammenhæng er den diagnostiske standard, at patienten vurderes over længere tid, af eksperter og med brug af alle relevante data om patienten. Den standard kan af praktiske og økonomiske grunde ikke bruges i epidemiologiske undersøgelser af større befolkningsgrupper. Men man kan anvende såkaldt *strukturerede diagnostiske interviews*, der er udviklet for at opnå en ensartet vurdering af patienternes symptomer i forhold til de diagnostiske kriterier.

Der er internationalt anerkendte og standardiserede metoder til at udspørge patienterne om deres symptomer, disses varighed og sværhedsgrad og hvordan de påvirkninger patienternes funktionsniveau. En fagligt kvalificeret udspørgen forudsætter at interviewereren har klinisk psykiatrisk erfaring til at vurdere om den interviewede forsøgsperson forstår spørgsmålene rigtigt og til at vurdere svarene i forhold til, hvordan symptomerne er defineret i den psykiatriske diagnostik. Indenfor de standardiserede rammer er der derfor en fleksibilitet med henblik på uddybende spørgsmål, og interviewet får dermed karakter af en almindelig lægelig udspørgen om forskellige symptomer. Denne type diagnostisk interview kaldes derfor et *semi-struktureret diagnostisk interview*. Dette i modsætning til et *fuldt struktureret diagnostisk interview*, hvor spørgsmålenes udformning og rækkefølge er givet på forhånd og interviewereren blot noterer svarene i enkle svarkategorier. Denne type interviews kan udføres af lægmand efter en kort oplæring i systemet. Interviewet svarer til et spørgeskema administreret af en interviewer.

I epidemiologiske undersøgelser af depressive lidelser bruges ofte fuldt strukturerede kliniske interviews fordi de er billigere end semi-strukturerede interviews. Deres diagnostiske validitet (nøjagtighed) kan vurderes i forhold til semi-strukturerede interviews. Denne type validering er ofte lavet ved at gennemføre semi-strukturerede interviews på mindre stikprøver i forbindelse befolkningsundersøgelser, hvor man har brugt fuldt standardiserede interviews på hele den undersøgte population.

Mange epidemiologiske undersøgelser anvender spørgeskemaer med spørgsmål om forskellige depressive symptomer, der kan sammenfattes til en depressionsdiagnose, enten ved at kombinere svarene på en bestemt måde eller ved en simpel opdeling af den samlede symptomscore i en høj og en lav værdi, hvor den høje værdi fortolkes som en depression. Validiteten af disse spørgeskemainstrumenter kan også undersøges ved sammenligning med semi-strukturerede interviews i forbindelse med befolkningsundersøgelser.

I epidemiologiske undersøgelser er det ofte uklart, om der er tale om en første depressiv episode nogensinde eller om en ny episode efter en anden tidligere episode. Dette er uheldigt, da der kan være forskellige risikofaktorer for den første episode og tilbagevendende episoder. Dette kunne også være tilfældet for arbejdsmæssige psykosociale faktorer.

Forløb

Personer med en første depressiv episode har en stor risiko for at få tilbagevendende depressive episoder. I befolkningsundersøgelser er det ca. 50%, i undersøgelser af hospitalsindlagte er det ca. 80-90%. Depressive episoder varer typisk 2-3 måneder, i 5-10% af tilfældene et år eller mere. Personer med tilbagevendende depression har ofte depressive symptomer mellem de depressive episoder.

Forekomst

1-års forekomsten (prævalensen) af depressive episoder (første episoder eller tilbagevendende episoder) i den almindelige befolkning er ca. 5% og noget mindre i en arbejdende befolkning. Livstidsrisikoen angives meget forskelligt, ca. 10-25%.

Risikofaktorer

Prævalensen af depressive episoder stiger fra ungdomsårene frem til ca. 30 års-alderen, falder til ca. 60-års alderen og stiger herefter igen. Hyppigheden er ca. 1½-2 gange højere for kvinder end mænd. Risikoen for nye depressive episoder øges hvis der har været tidligere episoder og hvis der er depressive symptomer. Lidelsen har et genetisk aspekt med familiær disposition. Risikoen øges med visse personlighedstræk, især såkaldt neuroticisme, belastende opvækstforhold, fysisk sygdom, belastende hændelser i ens liv, civil-status som ugift, enke(mand) eller enlig og lav socioøkonomisk status.

Litteraturgennemgang og udvælgelse af studier

Vi foretog en systematisk litteratursøgning i databaserne PubMed, PsycNet og Web of Science med søgeord der dækkede bredt i forhold til arbejdsrelateret depression og specifikke arbejdsmæssige belastninger som anført ovenfor. Vi krævede desuden, at der skulle være angivet et specifikt undersøgelsesdesign. Vi udelukkede depression i relation til graviditet og posttraumatisk belastningstilstand (PTSD). Søgningen blev afgrænset til studier af voksne og til engelsk-sprogede resumeer/artikler. Søgningen gav 4.206 titler.

Efter gennemlæsning af titler og abstracts opfyldte 138 artikler muligvis kriterierne for at indgå i reviewet. Efter gennemlæsning af den fulde tekst i disse artikler og supplerende yderligere 4 artikler, der ikke blev identificeret i den elektroniske søgning, omfattede reviewet i alt 54 uafhængige studier.

Data registrering

Fra de enkelte studier udtrak vi information om typen af eksponering og om den var baseret på selv-rapportering, gennemsnits-mål for en arbejdsenhed, en job-eksponerings-matrice eller fra et register.

Depressions-udfald blev klassificeret i henhold til den diagnostiske metode: semi-struktureret klinisk interview, fuldt struktureret klinisk interview, selv-administrerede spørgeskemaer, selv-rapporterede lægediagnoser og register informationer om brug af antidepressive lægemidler og diagnoser i forbindelse med hospitalsbehandling.

Vi registrerede informationer om, hvorvidt analyserne kontrollerede for effekter af faktorer, der kunne "skævvride" resultaterne ("konfoundere"). Der er ikke noget godt dansk ord for konfoundere, så vi bruger her en fordanskning af det engelske "confounders". Det drejer sig om alder, køn, tidligere depression, depression og depressive symptomer ved undersøgelsens start, forekomst af depression i familien, neuroticisme og andre personlighedstræk, nylige belastende livs-begivenheder, civil status/enlig-boende, negative opvækstforhold, socioøkonomisk status og fysisk sygdom/selv-rapporteret dårligt helbred. Skævvridning på grund af disse faktorer kan kontrolleres for på forskellige måder.

Resultater

Det var muligt at vurdere sammenhængen mellem depressions-udfald og 19 psykosociale faktorer: krav, kontrol, indflydelse (decision authority), udviklingsmuligheder (skill discretion), job strain, støtte

(uspecificeret), støtte fra kolleger, støtte fra overordnede, anstrengelse-belønnings-ubalance, job-usikkerhed, emotionelle krav, proceduremæssig uretfærdighed, relationel uretfærdighed, natarbejde, andet skifteholdsarbejde, vold og trusler, mobning, arbejdsmæssig overbelastning og ugentlige arbejdstimer.

Eksponeringerne var selv-rapporterede på person-niveau i 44 studier, og uafhængige af den enkelte person i ni studier (gennemsnits-eksponering for arbejdsenheder eller forskellige jobs og register-information). Et studie brugte begge metoder.

Depressions-udfald var baseret på et semi-struktureret interview i tre studier, på fuldt strukturerede interviews i 12 studier, spørgeskemaer i 16 studier, registeroplysninger om behandling med antidepressiv medicin i 16 studier og om hospitals-diagnoser i fire studier. I tre studier blev der brugt flere metoder.

Fireogtyve studier kontrollerede for fire eller flere ud af 10 potentielt væsentlige konfoundere. Ti studier kontrollerede for depression ved baseline og depressive symptomer, og fire studier for depression ved baseline og tidligere depressioner.

Risikoestimerne var generelt baseret på meget forskellige eksponeringsmål, mål for depression og omfanget af kontrol af konfounding. Meta-analyser er en særlig metode til at vurdere den gennemsnitlige risiko for flere forskellige undersøgelser af en bestemt eksponering, men forudsætter, at risikoen i de forskellige undersøgelser er baseret på ensartede metoder. Eftersom undersøgelsesgrupper, design, og anvendte metoder til vurdering af eksponering, diagnose og statistisk analyse er meget forskellige har meta-analyserne derfor kun en begrænset vejledende værdi for fortolkningen af resultaterne i dette review.

Risikoestimerne viste generelt en positiv sammenhæng mellem eksponeringer og mål for depression. Ud af 173 risikoestimer vist 51 en statistisk sikker sammenhæng, og for 22 af dem steg risikoen med stigende eksponering (eksponerings-respons sammenhæng). Det gjaldt dog kun et enkelt risikoestimat baseret på en eksponerings-vurdering, der ikke var person-afhængig.

Den meta-analytiske gennemsnits-risiko varierede mellem 0.93 og 1.60 bortset fra mobning, hvor den var 2.58. En risiko på 1.00 betyder at der ikke er forskel på om man har været eksponeret eller ej. Er den større end 1.00 peger det på at eksponeringen hænger "positivt" sammen med depression, og omvendt hvis den er mindre end 1.00.

Ovenstående resultater er baseret på en enkeltstående måling af eksponeringen over en kortere eller en udefineret periode, og siger ikke noget om, hvor langvarig den har været. Enkelte studier har prøvet at belyse dette ved at gentage eksponeringsmålingerne med års mellemrum for at se om effekten af stabilt høje eksponeringer adskiller sig fra skift i eksponeringer. Resultaterne fra disse undersøgelser var imidlertid modstridende, og mange år mellem målingerne gør tolkningen usikker.

Diskussion

Spørgsmålet er nu, om de generelt positive sammenhænge afspejler *årsagsmæssige* effekter af de psykosociale faktorer på forekomsten af depressive episoder, eller om de utvungent kan forklares ved en

kombination af statistisk usikkerhed, mangelfuld kontrol af konfounding eller anden form for skævvridning (bias)

Risikomål af den størrelsesorden, der er observeret i de foreliggende studier, kan godt opstå ved relativt mindre grader af skævvridning relateret til studie-design og studiets gennemførelse, selv om der er tilstrækkeligt kontrolleret for konfounding fra etablerede risikofaktorer.

Statistiske tilfældigheder kunne forklare den positive sammenhæng for 7 eksponeringer, baseret på de metaanalytiske resultater, og formentlig for 11 eller flere på grund af usikkerheden af disse estimater.

Sammenhæng mellem måling af eksponering og udfald

En mulig årsag til bias er, at eksponeringen i 44 studier er selv-rapporteret på person-niveau og dermed er eksponerings-målet ikke uafhængigt af depressions-udfaldet. Denne form for bias benævnes ofte "common method bias". Der er evidens for, at den form for bias kan påvirke resultaterne i både tværsnitsundersøgelser og longitudinelle undersøgelser, således at en eventuel sammenhæng bliver kunstigt forstærket, eller at det ser ud som om der er en sammenhæng selv om der ikke er nogen. Uafhængighed mellem måling af eksponering og udfald er en forudsætning for at kunne vurdere, om der er en årsagsmæssig sammenhæng.

Eksponering

Der var kun ét studie, der anvendte et objektivt mål for eksponering (hospitalsafdelingers sengebelægnings-procent over det normerede som mål for personalets arbejdsmæssige belastning). Øvrige eksponeringsmål må anses som fejlbehæftede i forhold til et objektivt mål for eksponering. Denne misklassifikation ville normalt føre til falsk formindskede risikoestimer, hvis eksponeringen var målt uafhængigt af udfaldet. Men det er som nævnt ovenfor ikke tilfældet for 44 af de 54 studier. Netto-resultatet er usikkert, da der ikke er objektive eksponeringsmål, der kan belyse omfanget af misklassifikation i den ene eller anden retning.

Udfald

Kun tre studier anvendte et semi-struktureret diagnostisk interview til diagnosticering af depressive episoder. Semi-strukturerede interviews anses generelt som den mest pålidelige metode til diagnosticering af depressive episoder i epidemiologisk sammenhæng, og nøjagtigheden af andre metoder bør vurderes i forhold hertil. Undersøgelser af denne problemstilling peger på, at andre metoder indebærer at hyppigheden af depression overvurderes på grund af mange falsk positive diagnoser for personer med depressive symptomer, der ikke har den sværhedsgrad eller den karakter, der er forudsat i de diagnostiske kriterier for depressive episoder. Hvis sammenhængen mellem sådanne depressive symptomer og arbejdsmæssige belastninger er stærkere end for depressive episoder vil det medføre falskt forhøjede risikoestimer. Under omstændigheder, der svarer til mange af de undersøgelser, der indgår i reviewet, er det ikke urealistisk, at de observerede sammenhænge mellem psykosociale påvirkninger og depression kan forklares ved en sammenhæng med depressive symptomer, der ikke opfylder diagnose-kriterierne, selv om der ikke er nogen sammenhæng med depressive episoder. Men vi har ikke kendskab til data, der støtter eller afviser denne hypotese.

Undersøgelser af den almindelige befolkning peger på, at under halvdelen af tilfælde med en depressiv episode søger hjælp i sundhedssystemet på grund af deres depressive symptomer. Der er formentlig forskel på dem, der søger hjælp og dem, der ikke gør. Sådanne forskelle kunne også gælde sammenhængen med psykosociale faktorer på arbejde. Sammenhænge mellem psykosociale faktorer på arbejde og depression diagnosticeret af egen læge, antidepressiv behandling eller hospitals-diagnoser kan derfor ikke anses som

repræsentative for depressive episoder i befolkningen. Herudover kunne en sammenhæng mellem disse udfald og psykosociale faktorer være udtryk for, at et dårligt psykisk arbejdsmiljø medfører øget behov for behandling af depressive symptomer, fordi de forværres, hvis arbejdsmiljøet er dårligt, eller for at arbejdsmiljøet opleves som dårligere i forbindelse med en depressiv episode.

Konfounding

Som anført ovenfor var omfanget af kontrol af konfounding utilstrækkelig i mange undersøgelser, herunder kontrol af baseline status med hensyn til tidligere og nuværende depression og depressive symptomer. Dette kan medføre, at risikoestimerne bliver falskt forhøjede.

Eksponerings-response sammenhænge og effekter af ændringer i eksponeringsintensitet

Common method bias, inkonsistente resultater og i nogle tilfælde mange år mellem eksponeringer og depressions-udfald indebærer, at studier af eksponerings-respons sammenhænge og effekter af ændringer i eksponeringsintensitet i dette review ikke har bidraget til forståelsen af, om der er en årsagsmæssig sammenhæng mellem psykosociale faktorer på arbejde og depressive episoder.

Anbefalinger vedrørende fremtidig forskning

Vi anbefaler, at fremtidige studier bruger metoder, der sikrer uafhængig måling af eksponering og depressive episoder; at udfaldet måles med semi-strukturerede kliniske interviews; at eksponerings-respons sammenhænge studeres mere detaljeret end ved en simpel opdeling i høj og lav eksponering; at follow-up gennemføres med korte tidsintervaller; at studie-designet sikrer at der kan skelnes mellem første tilbagevendende depressive episoder; og at væsentlige potentielle konfoundere inddrages og måles så nøjagtigt som det er praktisk muligt.

Konklusion

Under hensyn til statistisk usikkerhed og muligheden af bias og konfounding er det ikke muligt med tilstrækkelig sikkerhed at konkludere, at nogen af de psykosociale faktorer, der er omfattet af dette review, er en sandsynlig årsag til depressive episoder eller tilbagevendende depression. Der er heller ikke tilstrækkelig evidens til at konkludere at en årsagsmæssig sammenhæng er usandsynlig for nogen af disse eksponeringer.

Review

Dansk

Resumé

Baggrund: De sidste ca. 10 år er der publiceret mange nye studier om sammenhængen mellem psykosociale faktorer på arbejdet og depression. Dette review er en udredningsopgave for Arbejdsmarkedets Erhvervssikring og Erhvervssygdomsudvalget, finansieret af Arbejdsmiljøforskningsfonden, med henblik på at vurdere evidensen for en årsagsmæssig sammenhæng mellem disse faktorer.

Formål: At vurdere evidensen for en årsagsmæssig sammenhæng mellem psykosociale faktorer på arbejde og depressive lidelser som de er defineret i internationale klassifikationer af psykiske lidelser.

Metoder: Vi gennemførte en systematisk litteratursøgning i PubMed, PsycNET og Web of Science, fra 1980 til marts 2019, med relevante kombinationer af medicinske emneområder og tekst-streng i titel og abstracts. Vi begrænsede udvælgelsen af studier til longitudinelle studier undtagen for nat- og skifteholdsarbejde og arbejdstimer, hvor vi også accepterede tværsnitsundersøgelser. Vi registrerede risikoestimer for effekten af hver af 19 psykosociale faktorer og beregnede deres vægtede gennemsnit med 95% sikkerhedsgrænser. Vi vurderede også konsistensen af individuelle risikoestimer og deres følsomhed for konfounding og andre former for bias.

Resultater: 54 studier opfyldte udvælgelseskriterierne (47 kohorte, to nestede case-kontrol studier og fem tværsnitsstudier). De dækkede 19 eksponeringer og 11 forskellige mål for depression, der kunne valideres mod internationale klassifikationers definitioner af depressive episoder, der var den eneste depressive lidelse med relevante undersøgelser. Manglende ensartethed i definition og måling af eksponering og mål for depression, måleenheder og eksponeringskontraster begrænsede validiteten af meta-analyser. De vægtede gennemsnit af risikoestimer var med en enkelt undtagelse alle større end 1 som udtryk for en positiv sammenhæng, og ellers under 1.60, ligeledes med undtagelse af en enkelt undersøgelse. Mål for depression var behæftet med en høj falsk positiv rate i forhold til en diagnostisk standard, kontrol af konfounding var gennemgående utilstrækkelig, og for en stor del af studierne var der ikke uafhængighed mellem måling af eksponering og udfald. Andre begrænsninger i evidensen omfattede udfald i form af lægediagnosticeret depression, antidepressiv behandling og hospitalsbehandling, da disse udfald ikke kan antages at være repræsentative på grund af selektiv brug af sundhedsvæsenet, i form af unøjagtigheder i lægediagnoser og brug af antidepressiv medicin som mål for depressive episoder, og i form af mangelfuld information om depression ved baseline, hvorfor det som regel ikke var muligt at skelne mellem en første depressiv episode og tilbagevendende episoder ved follow-up. Kombinationen af forskellige typer bias har sandsynligvis medført en falsk forhøjelse af risikoestimer.

Konklusion: Under hensyntagen til statistisk usikkerhed, mulig konfounding og anden bias er det ikke muligt med rimelig sikkerhed at konkludere, at nogen af de psykosociale eksponeringer på arbejde inkluderet i dette review er sandsynlige årsager til depressive episoder eller tilbagevendende depression.

Forkortelser: CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale); CIDI (Composite International Diagnostic Instrument); CIDI-SFMD (Short Form version of CIDI); CIDI-WMH (WHO Mental Health version of CIDI); HADS_D (Hospital Anxiety and Depression Scale, Depression subscale); MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview); MDI (Major Depression Inventory); MHI-5 (Mental Health Inventory-5 items); PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 items); SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry); UM-CIDI (University of Michigan version of CIDI); Zung SDS (Zung Selfrating Depression Scale)

1. Introduktion og baggrund

1.1 Depressive lidelser

Depressive lidelser er almindelige og har betydelige konsekvenser for berørte personer og for samfundet. I henhold til Global Burden of Disease Study 2010 var depressive lidelser den anden vigtigste årsag til år levet med invaliditet, og depressive lidelser udgjorde 8% af denne byrde (1).

I de seneste årtier har der været et betydeligt antal studier, der har undersøgt sammenhængen mellem depression og psykosociale belastninger på arbejdet. Arbejdsmarkedets Erhvervssikring og Erhvervssygdomsudvalget har derfor ønsket en gennemgang af den videnskabelige litteratur om problemstillingen med henblik på at vurdere styrken af evidensen for, at længerevarende stress på arbejde kan forårsage depressive lidelser.

Da vi ikke har fundet relevante studier for andre specifikke depressive lidelser fokuserer dette review på "Depressive enkeltepisoder" og "Tilbagevendende (periodisk) depression" som defineret i ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders (koder F32 and F33) (2, 3), og 'Major depressive episode' and 'Major depressive disorder' som defineret i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), DSM-IV koder 296.2 and 296.3 (4, 5) og tilsvarende diagnoser i tidligere udgaver af disse klassifikationssystemer. ICD-10 og DSM-IV definitioner af disse lidelser er vist i Tabel 1 (uautoriseret oversættelse).

I en stor Australsk befolknings-undersøgelse opfyldte 83% af de personer, der blev diagnosticeret som depressive i et af de to systemer kriterierne i begge systemer (6). Et systematisk review og meta-analyse fandt ingen forskel i populations-prævalensen af depressive episode mellem studier der brugte enten det ene eller det andet klassifikations-system (7).

En depressive episode er hjørnестenen i de fire depressive lidelser, der er nævnt ovenfor. Det kan være en første episode eller en ny episode efter en tidligere episode, og er så per definition en "Tilbagevendende depression" eller "Major depression", afhængigt af klassifikationssystemet. I den epidemiologiske litteratur, der gennemgås i dette review, har det ikke altid været klart om en depressiv episode var en første episode eller en ny episode efter en tidligere episode, og depressive enkeltepisoder er sommetider blevet betegnet som "Major depression" eller "Major depressive disorder" uden belæg for at det var en tilbagevendende episode.

I det følgende vil vi bruge betegnelsen "depressive episode" som en fælles term, der både dækker ICD-diagnosen 'Depressive episode' og DSM-diagnosen 'Major depressive episode'. Hvis det er angivet, at det var en første episode eller en tilbagevendende episode vil vi inddrage denne information i beskrivelsen. Vi vil bruge betegnelsen "Tilbagevendende (periodisk) depression", hvis det er klart at den depressive episode er en ny episode, der fulgte efter en tidligere episode, og vi vil også bruge denne term som betegnelse for "Major depressive disorder". Vi vil bruge betegnelsen "depression" som en general term for et dikotomt depressions-udfald uanset specifik diagnose eller diagnostisk metode.

Tabel 1 Symptomer og kriterier (forkortet) for en depressiv episode i ICD – 10 og DSM – IV (kærnesymptomer i kursiv)

ICD–10	DSM–IV
Symptomer:	Symptomer:
<i>Forstemning (nedtrykthed)</i>	<i>Forstemning (nedtrykthed)</i>
<i>Tab af interesse eller lyst</i>	<i>Tab af interesse eller lyst</i>
<i>Øget træthedsbarhed eller nedsat energi</i>	<i>Øget træthedsbarhed eller nedsat energi</i>
Tab af selvtillid eller selvværd	Følelser af værdiløshed eller overdreven eller upassende skyld
Urimelige selvbekrejdelse eller overdreven skyldfølelse	
Gentagne tanker om død eller selvmord	Gentagne tanker om død eller selvmord
Formindsket evne til at tænke eller koncentrere sig, eller ubeslutsomhed	Formindsket evne til at tænke eller koncentrere sig eller ubeslutsomhed
Ændring i psykomotorisk aktivitet med agitation eller hæmning	Psykomotorisk agitation eller hæmning
Søvnforstyrrelse af enhver type	Søvnforstyrrelse eller øget søvntrang
Appetit- og vægtændring	Betydeligt vægttab eller vægtøgning
Kriterier:	Kriterier:
4 eller flere symptomer, inklusive mindst to af de tre kærnesymptomer gennem mindst 2 uger	5 eller flere symptomer, herunder mindst et af de to kærnesymptomer gennem mindst 2 uger
	Symptomer skal forårsage betydelig ød eller svækkelse
Klassificeres som mild, moderat eller svære efter antallet af symptomer	Klassificeres som mild, moderat eller svær efter antallet af antallet af symptomer
Udelukkelseskriterier:	Udelukkelseskriterier:
Må ikke kunne tilskrives bipolar lidelse, brug af psykoaktive stoffer eller en organisk lidelse	Må ikke kunne tilskrives bipolar lidelse, brug af psykoaktive stoffer eller en organisk lidelse

1.2 Diagnosticering af depressive episoder i epidemiologiske undersøgelser

Der er ingen objektiv 'guld'-standard for depressive episoder. I stedet er den standard, som tilfælde af formodet depression sammenlignes med en evidens-baseret konsensus blandt eksperter, baseret på standardiserede kliniske interviews, det tidsmæssige forløb af lidelsen og al anden relevant information, den såkaldte LEAD-standard (Longitudinal, Expert, All Data) (8). Strukturerede kliniske interviews undersøger psykiske symptomer på en systematisk måde, der gør det muligt at lave diagnostiske vurderinger i henhold til definitionerne af psykiske lidelser i de internationale klassifikations-systemer. De kaldes ofte også for strukturerede *diagnostiske* interviews og deles i to grupper, semi-strukturerede og fuldt strukturerede interviews.

Semi-strukturerede kliniske interviews ligner almindelige kliniske interviews bortset fra at de er meget strukturerede. Intervieweren, som skal være trænet i systemet og have klinisk erfaring, undersøger om respondenteren har forstået spørgsmålene, og om svarene indikerer at specifikke symptomer er til stede eller ej. Eksempler er Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (9) og The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (4, 5).

Fuldt strukturerede kliniske interviews er spørgeskemaer administreret af en interviewer, som kan være en læg person. Intervieweren kan gentage spørgsmål, men skal i øvrigt blot registrere svarene i forud bestemte kategorier. Det hyppigst brugte fuldt strukturerede interview er Composite International Diagnostic Instrument (CIDI) udarbejdet af WHO (10). Det findes i mange forskellige former.

1.3 Klinisk forløb

Varigheden af depressive episoder i den almindelige befolkning er skæv med en median på ca. 8-12 uger, et gennemsnit på ca. 16-30 uger, og en varighed på et år eller længere for 5-10% af tilfældene (11-13). Efter en første depressiv episode kan man forvente 2-3 nye episoder i løbet af de følgende 5 år (12). Studier med lang tids opfølgning har vist en "livstids" tilbagevendende af depressive episoder for 80-90% af første depressive episode behandlet på hospital (12, 14), og et kronisk forløb eller tilbagevendende episoder for 50% af første tilfælde af depressive episoder diagnosticeret i befolkningsundersøgelser (13). Personer med tilbagevendende depressive episoder har ofte depressive symptomer mellem disse episoder (15) og fra andre ledsagende psykiske lidelser, især angst-lidelser (16, 17).

1.4 Epidemiologi

Prævalensen af første og tilbagevendende depressive episoder i den almindelige befolkning varierer i betydelig grad mellem forskellige lande (7, 18). Denne variation kan afspejle sande forskelle, men metodemæssige forskelle, herunder diagnosticerings-metoder, forklarer meget af variationen (7). Den gennemsnitlige punkt-prævalens i Vesteuropa og Nordamerika er ca. 5% (7) og 12-måneders prævalensen er ca. 6% (7, 11, 18-20). Som man ville forvente, grundet helbredsmæssig selektion, er prævalensen generelt lavere blandt personer, der er i arbejde (21-26).

Den aldersjusterede 12-måneders prævalens af depressive episoder har været stabil de seneste 10-år (20, 27, 28).

Livstidsprævalensen af depressive episoder, baseret på befolkningsundersøgelser med strukturerede kliniske interviews, varierer mellem ca. 10% og 25% (18, 29-32), men kan være fejlagtigt lav på grund af underrapportering forårsaget af dårlig hukommelse for tidligere depressive episoder (33-35).

1.5 Risikofaktorer for depressive episoder

I højt udviklede lande stiger prævalensen af depressive episoder fra ungdomsårene frem til ca. 25-35 årsalderen, falder til ca. 60-års alderen (16, 18, 30, 36), og stiger herefter igen (37). Hyppigheden er ca. 1½-2 gange højere for kvinder end for mænd (1, 18, 30, 35, 36, 38).

Risikoen for nye depressive episoder øges betydeligt, hvis der har været tidligere depressive episoder (12, 13, 39) og hvis der er depressive symptomer på et lavere niveau end svarende til de diagnostiske kriterier (36, 39). Andre etablerede risikofaktorer er genetisk disposition og familiær forekomst af lidelsen (40, 41), visse personlighedstræk, især såkaldt neuroticisme (38, 42, 43), belastende hændelser (38, 44), civil-status som ugift, skilt, enke(mand) (18, 30, 35), status som enligboende (18), belastende opvækstforhold (36, 39, 43, 45, 46), fysisk sygdom (16, 47-49), og lav socioøkonomisk status (SES) vurderet ud fra uddannelse, indtægt og stilling (18, 30, 50, 51).

Risikofaktorer kan være forskellige for første og tilbagevendende depressive episoder, for tidlig og sen sygdomsdebut, og for depressive episoder med og uden andre ledsagende psykiske lidelser.

1.6 Psykosociale belastninger på arbejde

Psykosociale belastninger på arbejde har været sat i forbindelse med negative effekter på helbredet, herunder depressive symptomer og depression. De fleste studier har fokuseret på høje krav, lav kontrol, job strain, lav støtte og anstrengelse-belønnings-ubalance. Det er et alvorligt metodeproblem i mange af disse studier, at mål for eksponering og depression ikke har været uafhængige, hvilket kan medføre forhøjede risikoestimer (52). Strategier til modvirkning af denne potentielle bias har været at bruge de deltagende personers gennemsnitlige oplevelse af arbejdspladsens arbejdsmiljø (work unit average), job-eksponerings-matricer (JEM), uafhængige ekspertvurderinger eller objektive mål for arbejdsrelaterede psykosociale faktorer.

1.7 Tidligere reviews

I de seneste 10 år har der været seks systematiske reviews af kohorte-studier om sammenhængen mellem "klinisk" depression og psykosociale faktorer på arbejde (53-58). De omfattede fra seks til seksten studier og omfattede sammenhængen mellem forskellige mål for depression og en eller flere eksponeringer. Ingen af disse reviews udtalte sig eksplicit om årsagsmæssige sammenhænge. Et af disse reviews konkluderede, at metodemæssige begrænsninger udelukkede årsagsmæssige slutninger med hensyn til påviste sammenhænge (53).

Det her foreliggende review fokuserer på evidensen for en årsagsmæssig sammenhæng mellem depressive episoder og en bred vifte af psykosociale faktorer på arbejde under hensyntagen til validiteten af de diagnostiske metoder, kontrol af potentiel konfounding af risikoestimer forårsaget af andre risikofaktorer, og af betydningen af manglende uafhængighed mellem måling af eksponering og udfald (common method bias).

2. Metoder

Dette review er udført og rapporteret i overensstemmelse med standarden for "preferred reporting method for systematic reviews" (PRISMA) (59). Studie-protokollen er registreret i en database for

systematiske reviews, PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> with registration number CRD42019130266).

2.1 Litteraturgennemgang

Vi lavede en systematisk litteratursøgning af originale peer-reviewed tidsskrift-artikler på engelsk med kvantitative risikoestimer for mål for sammenhængen mellem depression og psykosociale faktorer på arbejde. Vi søgte i databaserne PubMed, PsycNet og Web of Science, fra 1980 til marts 2019, med en kombination af søgeord, der dækkede forskellige emneområder, og ord i titel og abstract.

Eksponeringer var defineret med søgeord der dækkede en bred vifte af psykosociale faktorer på arbejde fra 1) Karasek's job strain model (60): krav, kontrol, indflydelse (decision authority), udviklingsmuligheder (skill discretion); 2) Siegrist's anstrengelse-belønnings-ubalance model (effort-reward-imbalance (ERI)) (61): anstrengelse, belønning, anstrengelse-belønnings-ubalance og over-involvering; 3) proceduremæssig og relationel uretfærdighed (62) og 4) følgende enkeltfaktorer: job-usikkerhed, organisatorisk omlægning, arbejdstimer, arbejdsbyrde, arbejde med tidsfrister, skifteholdsarbejde, rolle-konflikt, konflikt med kolleger, konflikter med overordnede, vold og trusler, mobning og chikane, emotionel belastning, pleje (caregiving), social kapital og meningsfuldt arbejde.

Udfald blev defineret med søgetermer der kombinerede depressive lidelser og depression med arbejdsrelateret belastning, arbejde, fag og beskæftigelse.

Vi krævede et specifikt studie-design defineret ved søgeordene kohorte, prospektiv, longitudinel, intervention, case-cross-over, case-kontrol, tværsnit, case-only og interventions studier.

Vi ekskluderede studier om depression relateret to post-traumatisk stress disorder (PTSD) og graviditet. Detaljer vedrørende søgning er angivet i Supplerende materiale, Appendix 1.

Den systematiske elektroniske søgning blev suppleret med søgninger i reference-listerne i udvalgte studier og reviews. Rapporter fra den såkaldt "grå" litteratur var ikke inkluderet.

2.2 Udvalgelse af studier

Vi krævede at udfaldet skulle være et dikotomt mål for depression, som kunne valideres i forhold til en depressive episode diagnosticeret ved et semi-struktureret interview. Vi ekskluderede studier med blandede diagnoser, diagnoser baseret depressive symptomer, der ikke opfyldte de diagnostiske kriterier, uspecifikke diagnoser, depressive episoder i relation til bipolær affektiv lidelse, brug af psykoaktive stoffer og organiske psykiatriske lidelser, og studier af uselektede populationer, hvis punkt- eller 12-måneders prævalensen af depressions-målet var over 10% (se Supplerende materiale, Appendix 2, Tabel A2.1), fordi en så høj prævalens af depressive episoder er usandsynlig i en uselektet population, samt studier hvor udfaldet var depression i relation til sygefravær eller pensionering, fordi disse udfald har et dobbelt sæt risikofaktorer, et relateret til sociallovgivning og kultur, et andet relateret til forekomsten af depression. Vi accepterede studier baseret på hospitalsdiagnoser af affektive lidelser fordi depressive episoder sandsynligvis udgør størstedelen af disse diagnoser (11, 19, 29, 37). Inklusionskriterierne for eksponering svarede til søgeprofilen (se ovenfor). Vi ekskluderede studier, der brugte job titel, fag, erhverv eller angivelse af arbejde uden angivelse af en specifik arbejdsmæssig belastning.

For tværsnitsundersøgelser og case-kontrol undersøgelser krævede vi at common method bias (dvs bias, der skyldes, at eksponering og udfald ikke er målt uafhængigt af hinanden) kunne antages at være lav. Vi accepterede selv-rapporteret eksponering for nat- og skifteholdsarbejde og arbejdstimer.

Vi ekskluderede studier uden referencegruppe og studier som ikke angav et relativt eller absolut risikoestimat eller data, der gjorde det muligt at beregne sådanne estimater. Studier, der blev fundet ved litteratursøgningen blev screenet med hensyn til om de opfyldte udvælgelseskriterierne ved læsning af titel og abstract. Alle titler og abstracts blev læst uafhængigt af SM og JPB. Uenighed om eksklusioner blev diskuteret og løst i enighed. Læsning af hele artikler blev delt mellem SM og JPB. Studier blev kun ekskluderet uden diskussion hvis de opfyldte specifikke objektive eksklusions-kriterier (fx manglende case definition, baseline case prævalens >10%). Dette var en afvigelse fra protokollen som angav uafhængig fuldttekst læsning af de udvalgte studier af to af undersøgerne. Denne afvigelse blev valgt fordi vi fandt, at der ikke ville være nogen øget præcision ved to uafhængige vurderinger, når eksklusions-kriterierne var specifikke og objektive.

Herudover traf vi andre beslutninger om in- og eksklusioner af studier for at undgå dobbeltrapportering af resultater fra studier, der overlappede hinanden og af andre grunde. Detaljer om selektion af studier er beskrevet i Supplerende materiale, Appendix 2).

2.3 Data ekstraktion

Vi udtrak information om typen af eksponering og om den var baseret på selv-rapportering, gennemsnitsmål for en arbejdsenhed, en job-eksponerings-matrice eller fra et register.

Depressions-mål blev klassificeret i henhold til den diagnostiske metode: semi-struktureret klinisk interview, fuldt struktureret klinisk interview, selv-administrerede spørgeskema-instrumenter, selv-rapporterede lægediagnoser og register informationer om brug af antidepressive lægemidler eller diagnoser i forbindelse med hospitals-behandling.

Vi ekstraherede information om kontrol af effekter af etablerede potentielle konfoundere: alder, køn, tidligere depression, depression ved baseline, depressive symptomer ved baseline, forekomst af depression i familien, neuroticisme og andre personlighedstræk, nylige belastende livsbegivenheder, civil status/enlig-boende, belastende opvækstforhold, socioøkonomisk status og somatisk sygdom/selv-rapporteret dårligt helbred.

Kontrol for tidligere og nuværende depressive episoder ved baseline blev anset som tilstrækkelig hvis den var baseret på strukturerede interviews eller spørgeskema-instrumenter, og som utilstrækkelig hvis den var baseret på selv-rapporteret lægediagnose, antidepressiv behandling og hospitals-behandling, idet det er under halvdelen af personer med en depressiv episode i den almindelige befolkningen, der søger hjælp eller behandling i sundhedssystemet på grund af deres depressive symptomer (63-66) (Supplerende materiale, Appendix 4).

Kontrol for depressive symptomer blev kun anset som tilstrækkelig, hvis den var baseret på en kontinuert symptom-score, da der er gode holdepunkter for, at også et lavt niveau af depressive symptomer ved baseline kan konfundere (skævvride) relationen mellem psykosociale eksponeringer ved baseline og nye tilfælde af depressive episoder under opfølgning (26, 58, 67) (se Supplerende materiale, Appendix 3).

Socioøkonomisk status blev vurderet ud fra kombinationen af antallet af kategorier med hensyn til uddannelse, stillingsniveau og indtægt og blev anset som tilstrækkelig, hvis der var mere end tre kategorier.

Vi ekstraherede estimater for relative risici, odds ratioer og hazard ratioer for depression relateret til den største eksponeringskontrast, og her fra den analytiske model, der var bedst justeret for effekter af andre variable.

Vi ekstraherede en række andre studie-karakteristika (se Tabel 3, Forest plots and Supplerende materiale, Appendix 3).

2.4 Vurdering af studiekvalitet

Studiekvaliteten blev vurderet uafhængigt af SM og JPB ud fra, hvor fuldstændigt studierne var afrapporteret med hensyn til studie design, proceduren for stikprøveudtagning, inklusioner og eksklusioner, deltageprocenter, eksponering, udfald og statistisk analyse. Hver parameter blev scoreet 1 hvis tilstrækkelig og ellers som 0. Summen af scores (0 til 7) blev beregnet som indirekte indikator på den samlede kvalitet. Scorings-metoden var en lettere modificeret version af en tidligere foreslået metode (68). Hver af os scorede halvdelen af studierne efter en første kalibrering baseret på 5 studier.

2.5 Meta-analyser

Meta-analyser af risikoestimer blev udført som “random effects modelling” separat for hvert sæt af eksponerings-specifikke estimater, med vægtning svarende til den inverse varians af hvert estimat (69). Fælles-estimatet præsenteres i Forest plots (Figur 1 til 13) uden tests for ensartethed mellem estimaterne, idet alle studierne var kvalitativt forskellige. Forest plots blev brugt til at illustrere risikoestimer og deres fælles-estimat. Funnel plots (ikke vist) blev brugt til at vurdere om der var publikations-bias. Alle analyser og plots blev lavet i R v.3.6.0 (2019-04-26). Da hyppigheden af udfaldet var lav (<10%) har vi ikke skelnet mellem relativ risiko, odds ratioer og hazard ratioer.

3. Resultater

3.1 Litteratursøgning og udvælgelse af studier

Database litteratursøgningen gav 4206 artikler for titel/abstract screening og 138 artikler til fuld-tekst læsning. Efter fuld-tekst læsning ekskluderede vi 86 artikler og inkluderede de resterende 52 artikler i reviewet. En detaljeret beskrivelse af eksklusioner er beskrevet i Supplerende materiale, Appendix 2. Efter gennemgang af litteratur referencer i disse studier fandt vi yderligere 4 studier der opfyldte inklusionskriterierne (58, 70-72). Et flowdiagram for selektionen af disse 56 studier er vist i Supplerende materiale, Appendix 2.

Der var kun 1-2 studier om organisatoriske ændringer/nedskæringer, social kapital og ledelseskvalitet, iso-strain, meningsfuldt arbejde og rolle-konflikt. Fem af disse studier blev ikke nærmere vurderet da de ikke omhandlede andre relevante eksponeringer (73-77). Tre studier rapporterede resultater for to uafhængige delstudier i samme publikation (78-80). Vi har inkluderet dem som uafhængige studier. Samlet rapporterer vi derfor resultater baseret på 54 studier i 51 publikationer (21, 25, 26, 51, 58, 67, 70-72, 78, 80-120).

3.2 Beskrivelse af den udvalgte litteratur

Der var tre eller flere studier om sammenhængen mellem mål for depression og hver af 19 psykosociale eksponeringer på arbejde. I alt omfattede de 47 kohortestudier, fem tværsnitsundersøgelser og to nastede case-kontrol undersøgelser. Den samlede fordeling af metoder til vurdering af eksponering og udfald og af kontrol for væsentlige potentielle konfoundere er vist i Tabel 2, og fordelingen for specifikke eksponeringer er vist i Tabel 3.

Tabel 2 Fordeling af metoder til eksponeringsvurdering, diagnostiske metoder til måling af depression, og potentielle konfoundere, der er kontrolleret for ved udelukkelse eller justering i analyserne (antal undersøgelser (N))

Eksponeringsvurdering	N
Selvrapporteret	44
Gennemsnit i arbejdsenheden	5
Job-eksponerings-matrice	2
Registrer oplysninger	2
Arbejdsenhed og selv-rapport	1
Diagnostiske metoder¹	N
<i>Semi-struktureret interview</i>	
SCAN	3
<i>Fuldt strukturerede interviews</i>	
CIDI-versioner, MINI	12
<i>Spørgeskemaer</i>	
Etablerede instrumenter: CES-D, HADS-D, MDI-algoritme, MHI-5, PHQ-9, Zung SDS	9
Lægers diagnose, selv-rapport	7
<i>Register baserede diagnoser</i>	
Antidepressiv behandling	16
Lægers diagnose, hospital	4
<i>Blandede metoder</i>	
SCAN and MDI-algoritme	3

Potentielle konfoundere, der er kontrolleret for²	N
Tidligere depression ³	4
Depression ved baseline ^{3,5}	29
Depressive symptomer ved baseline ^{4,5}	11
Familiehistorie med depression	5
Neuroticisme/personlighed	6
Nylige livsbegivenheder	10
Bor alene/ægteskabelig status	39
Børnemangel	4
Socioøkonomisk status ⁶	32
Somatisk sygdom / selvklassificeret dårligt helbred	19
Antal potentielle konfundere, der kontrolleres for (ekskl. alder og køn)	N
Ingen	9
En	7
To	6
Tre	8
Fire	9
Fem	10
Seks	2
Syv	3
Otte, ni eller ti	0

¹ For referencer, se tekstboks til Forest Plots

² Alder og køn blev kontrolleret i alle undtagen én undersøgelse

³ Tilstrækkelig kontrol baseret på cases defineret ved interview eller spørgeskema-instrument ved baseline.

⁴ Tilstrækkelig kontrol ved kontinuert score.

⁵ Kun relevant for kohorte-studier

⁶ Tilstrækkelig kontrol baseret på mere end 3 kategorier

Eksponeringer blev vurderet ved selv-rapportering i 44 studier og ved metoder, der var uafhængige af deltagerne (gennemsnit for arbejdsenhed, job-eksponerings-matricer og register-information) i ni studier, og med begge metoder i et enkelt studie.

Udfalds-mål for depression var baseret på strukturerede interviews, spørgeskemaer og antidepressiv behandling i henholdsvis 12, 16 og 16, studier. Kun 3 studier var alene baseret på et semi-struktureret interview (SCAN). Tre studier om mobning vurderede depression delvist ved SCAN, delvist med et spørgeskema-instrument (MDI-algoritme) fordi man brugte data fra to forskellige studier.

Alder og køn blev kontrolleret i alle studier bortset fra et enkelt. De hyppigst kontrollerede faktorer herudover var depression ved baseline (29 studier), civil status og status som aleneboende (39 studier). De sjældnest kontrollerede faktorer var tidligere depressive episoder (4 studier), belastende opvækstforhold (4 studier), familiær forekomst af depression (5 studier), neuroticisme/personlighed (6 studier) og nylige livsbegivenheder (10 studier). Ingen studier kontrollerede for alle tre mål for depressions-status ved baseline (nuværende og tidligere depression og depressive symptomer). Ti studier kontrollerede for depression ved baseline og depressive symptomer, og fire studier for depression ved baseline og tidligere depressioner (96, 103, 106, 109).

Fireogtyve studier kontrollerede for fire eller flere potentielle konfoundere, og 15 for fem eller flere.

Yderligere beskrivende karakteristika, samlet og for de enkelte studier, er præsenteret i Supplerende materiale, Appendix 3.

3.3 Risikoestimerer relateret til en enkelt eksponerings-vurdering.

Estimer af relativ risiko for sammenhængen mellem specifikke eksponeringer og mål for depression er vist i Forest plots, ordnet efter metoden til vurdering af eksponering og af udfald (Figur 1 til 13).

Forest plots her, se separat afsnit med Forest plots

Forest plottene demonstrerer, at risikoestimererne refererer til sammenhænge mellem udfald og eksponering målt med meget forskellige metoder og med forskellige enheder for eksponering og eksponerings-kontrast. Vi har ikke udført statistiske tests for at vurdere afvigelser fra ensartethed, idet forskelligheden var åbenlys, uafhængigt af resultatet af statistiske tests.

I den situation er meta-analytiske risikoestimer i form af vægtede gennemsnit ikke velegnede som den bedste evidens for sammenhængen mellem eksponering og udfald. Den estimerede størrelse af den vægtede gennemsnits-risiko af en eksponering kan ikke relateres til nogen bestemt skala for denne eksponering og er mere usikker end deres 95% sikkerhedsgrænser indikerer. Alligevel kan disse estimer indeholde brugbar information mht. retning, størrelse og konsistens af sammenhænge (se Diskussions-afsnittet).

Vi besluttede derfor at inkludere de meta-analytiske risikoestimer og deres 95% sikkerhedsgrænser i Forest plottene og inddrage dem i en forsigtig vurdering af den gennemsnitlige afvigelse fra ingen effekt og af konsistensen af resultaterne fra de enkelte studier.

Vi ekstraherede 173 risikoestimer for sammenhængen mellem enkelt-eksponeringsmålinger og mål for depression (Tabel 3). Toogtyve var baseret på analyser med eksponering som en kontinuert variabel, 59 var baseret på en sammenligning af den højeste eksponerings-kategori med den laveste kategori med eksponering opdelt i tre eller flere kategorier, og 92 var baseret på en dikotomisering (to-delning) af eksponerings-variablen.

Ud af de 173 estimer var 51 statistisk signifikante, og for 22 af disse risikoestimer var der en monoton stigning i risikoen med stigende eksponering (seks risikoestimer baseret på eksponering analyseret som en kontinuert variabel, 17 risikoestimer analyseret med mindst tre eksponerings-kategorier). For specifikke eksponeringer var dette eksponerings-response mønster tilstede for 2 risikoestimer for krav, job strain, vold og mobning, og for tre og fire risikoestimer for henholdsvis relationel uretfærdighed og anstrengelse-belønnings-ubalance. Dette eksponerings-response mønster var imidlertid ikke til stede for mere end et enkelt risikoestimat for nogen af de specifikke eksponeringer baseret på en uafhængig vurdering af eksponering og udfald.

Tabel 3 Sammenfattende beskrivelse af Forest og Funnel plots

Eksponering	Antal studier	Antal risiko-estimer/ signifikante estimer/ eksponering- respons- mønster	Formelle vægtede gennem- snitlige risikoesti- mat	95% sikkerheds- grænser for det formelle vægtede gennemsnitlige risikoestimat	Konsistens af risiko- estimer ¹	Metoder til eksponerings- vurdering (antal risikoestimer)		Metoder til diagnostik af depressiv episode (antal risikoestimer)			Justering for fem eller flere ud af ti potentielt vigtige konfunderere (antal studier / risikoestimer)	Funnel plots, mulig rapporte- ringsbias
						Selv- rapport	Arbejds- enhed/job- eksponerings- matrice/ register- oplysninger	Klinisk interview eller spørge- skema	Antide- pressiv behandling	Hospitals diagnose		
Krav	16	22/5/2	1.08	0.98-1.19	høj	18	4	9	10	3	6 / 7	negativ
Kontrol, uspecificeret	10	13/2/1	1.07	1.01-1.13	høj	9	4	4	6	3	2 / 2	positiv
Indflydelse	7	9/1/0	0.93	0.77-1.13	moderat	8	1	5	3	1	4 / 5	negativ
Udviklingsmulighed	8	11/2/1	1.12	0.98-1.29	moderat	10	1	5	5	1	4 / 5	nej
Job belastning (job strain)	9	12/3/3	1.14	1.05-1.25	høj	9	3	5	4	3	0 / 0	positiv
Støtte, uspecificeret	5	7/2/1	1.14	0.98-1.32	moderat	6	1	4	3	0	2 / 3	positiv
Støtte, kolleger	6	9/3/0	1.37	1.07-1.74	lav	9	0	5	3	1	0 / 0	nej
Støtte, vejledere	6	9/2/0	1.33	1.11-1.60	moderat	9	0	5	3	1	0 / 0	negativ
Indsats-belønnings ubalance	6	7/5/4	1.53	1.21-1.92	lav	7	0	6	1	0	2 / 2	positiv
Job usikkerhed	7	9/5/1	1.35	1.21-1.50	høj	9	0	8	1	0	2 / 2	positiv
Følelsesmæssige krav	6	13/3/0	1.21	1.08-1.36	høj	8	5	7	4	2	4 / 9	negativ
Procesmæssig uretfærdighed	4	4/1/1	1.23	1.02-1.47	moderat	3	1	4	0	0	1 / 1	nej
Relationel uretfærdighed	4	4/3/3	1.60	1.14-2.24	lav	3	1	4	0	0	1 / 1	positiv
Natarbejde	4	6/0/0	1.15	1.01-1.30	høj	6	0	6	0	0	1 / 1	nej
Skifteholdsarbejde	6	9/0/0	1.10	0.98-1.23	høj	9	0	6	3	9	1 / 1	nej
Vold/trusler	4	8/4/2	1.40	1.28-1.52	høj	4	4	0	4	4	0 / 0	positive
Mobning	4	4/3/2	2.58	1.13-5.93	lav	3	1	4	0	0	1 / 1	nej
Arbejdsbyrde	3	3/1/1	1.24	0.95-1.61	lav	1	2	1	2	0	1 / 1	nej
Arbejdstimer ²	11	14/5/1	1.07	0.98-1.18	høj	14	0	16	11	0	2 / 2	negativ

¹ Ratio mellem højeste og laveste konfidensgrænse af det formelle vægtede gennemsnitlige risikoestimat: <1.30 =høj, 1.30 - <1.50 =moderat, >1.50 =lav

² Arbejdstimer var rapporteret som 27 risikoestimer. For at kunne sammenligne med andre studier har vi kun indregnet højeste mod laveste eksponerings-kategori som risikoestimer i denne tabel, ialt 14 risikoestimer.

Tabel 3 sammenfatter hovedfundene fra Forest og Funnel plots for de 19 eksponeringer vi vurderede. Det formelle vægtede gennemsnit af risikoestimerne var større end 1 for alle eksponeringer undtagen indflydelse (decision authority) og lå mellem 0.93 og 1.60 undtagen for mobning (2.58). Konsistensen af individuelle risikoestimer blev vurderet ud fra ratioen mellem deres øvre og nedre 95% sikkerhedsgrænser for det vægtede gennemsnit af risikoestimer (variationsbredde 1.12 til 1.96, undtagen for mobning (5.25)). Dette konsistensmål blev arbitrært kategoriseret som højt (<1.30), moderat (1.30-1.50) eller lavt (>1.50) for henholdsvis 9, 5 og 5 eksponeringer (se Tabel 3).

Tabel 3 viser også et samlet mål for justering for ti potentielt vigtige konfoundere baseret på en optælling af, om der var justeret for fem eller flere af disse. Endelig viser Tabel 3, om Funnel plots tyder på publikations-bias i retning af en favorisering af publikationer med forhøjede risikoestimer (betegnet "positiv" i tabellen).

3.4 Gentagne eksponeringer og ændringer i eksponeringen

Enkelte studier med gentagne undersøgelsesrunder undersøgte effekten af stabile og ændrede eksponeringer over tid (26, 58, 102, 104, 113).

Risikoen steg med antallet af undersøgelses-runder med høj job strain og var højere for high job strain i to runder sammenlignet med lav job strain i de samme to runder (Tabel 4). Mønsteret for resultater af stabile og ændrede eksponeringer mellem to runder var inkonsistent. En ændring fra høj til lav job strain reducerede risikoen til niveauet for lav-lav gruppen i studierne af Madsen et al. (58) og Wang et al. (113), men ikke i studiet af Stansfeld et al. (26). I dette studie og i studiet af Madsen et al. (58) var risikoen ved en ændring fra høj til lav job strain næsten den samme som en ændring fra lav til høj job strain, men forskellig i studiet af Wang et al. (113). Effekten af høj job strain i begge undersøgelses-runder var omtrent den samme som en ændring fra lav til høj job strain i studiet af Wang et al. (113), men højere i de to andre studier. Studiet af Smith et al. (104) fandt ingen overbevisende effekter af ændringer i job strain på nye tilfælde af depression. Der var en statistisk signifikant effekt af stigende krav på risikoen for depression, men ingen overbevisende effekter af faldende krav eller af stigende eller faldende kontrol og støtte. I studiet af Stansfeld et al. (26) var der ingen forskel for lav støtte i en eller flere undersøgelsesrunder sammenlignet med høj støtte i begge runder.

3.5 Vurdering af studie-kvalitet

Den gennemsnitlige sum-score for fuldstændig afrapportering var 6.3 (spændvidde 5-7) for SM og 5.5 (spændvidde 3-7) for JPB. Vi besluttede ikke at forfølge denne forskel yderligere, fordi vi var enige om en generelt høj kvalitet i afrapporteringen, og andre faktorer (validitet af udfald, justering for konfounding og common method bias) var af større betydning for kvalitet og fortolkning af studie-resultaterne.

Tabel 4 Risiko i studier med gentagen eller ændret eksponering¹

Eksponering, første forfatter, årstal	Diagnostisk metode	Eksponeringskontrast	Højt niveau, antal undersøgelsesrunder	OR	95% sikkerhedsgrænser	
Job strain						
Stansfeld 2012 (26)	UM-CIDI	tertiler*	Ingen gange	1 (ref.)		
			1 gang	1.28	0.84	1.95
			2-3 gange	1.49	0.98	2.27
Madsen 2017 (58)	DD, hospital	kvadrant (3a)	Ingen gange	1 (ref.)		
			1 gang	1.23	0.88	1.71
			2 gange	1.56	0.99	2.45
Støtte						
Stansfeld 2012 (26)	UM-CIDI	tertiler*	Ingen gange	1 (ref.)		
			1 gang	0.97	0.64	1.49
			2-3 gange	1.16	0.77	1.74
Job strain			Niveau/ændring, første og anden undersøgelsen			
Stansfeld 2012 (26)	UM-CIDI	tertiler*	lav og lav	1 (ref.)		
			høj og lav	1.55	0.97	2.48
			lav og høj	1.67	1.04	2.67
			høj og høj	1.94	1.22	3.08
Madsen 2017 (58)	DD, hospital	kvadrant (3a)	lav og lav	1 (ref.)		
			høj og lav	1.12	0.66	1.89
			lav og høj	1.22	0.77	1.94
			høj og høj	1.63	0.99	2.68
Wang 2009 (113)	CIDI-SFMD	job strain ratio, >1	lav og lav	1 (ref.)		
			høj og lav	0.97	0.61	1.53
			lav og høj	1.60	1.00	2.57
			høj og høj	1.52	1.00	2.30
Smith 2012 (104)	CIDI_SFMD	job strain ratio ændring	uændret	1 (ref.)		
			højere	1.24	0.57	2.68
			lavere	1.17	0.50	2.74
Krav						
Smith 2012 (104)	CIDI-SFMD	krav ændring	uændret	1 (ref.)		
			højere	2.36	1.14	4.88
			lavere	1.04	0.12	8.66
Kontrol						
Smith 2012 (104)	CIDI-SFMD	kontrol ændring	uændret	1 (ref.)		
			højere	1.11	0.60	2.06

			lavere	0.93	0.52	1.66
Støtte						
Smith 2012 (104)	CIDI-SFMD	støtte ændring	uændret	1 (ref.)		
			højere	1.33	0.76	2.33
			lavere	0.45	0.17	1.21

¹Forkortelser: se Forest plots.

4. Diskussion

Vi identificerede 54 studier om sammenhængen mellem 19 psykosociale faktorer på arbejde og 11 mål for depression. Studier vedrørende de enkelte specifikke eksponeringer var meget forskellige med hensyn til de metoder, der var anvendt til vurdering af eksponering og depression, og til kontrol af mulig konfounding af resultaterne. I den situation er brugen af meta-analytiske risikoestimer til fortolkningen af resultaterne ikke enkel. Desværre har vi ikke formelle metoder til at vurdere graden af ensartethed for hver af de specifikke eksponeringer. Som udgangspunkt vil vi fortolke meta-analytiske risikoestimer som om de muligvis kan bruges under hensyntagen til, at de er mere usikre end indikeret ved deres 95% sikkerhedsgrænser. Det er et "best-case" scenarie, idet alternativet ellers ville være at man ikke kunne udtale sig om årsagssammenhænge.

De meta-analytiske risikoestimer var med en enkelt undtagelse alle over 1 for de 19 undersøgte eksponeringer. De varierede mellem 0.93 (lav beslutningsbeføjelse) og 1.60 (relationel uretfærdighed) undtagen for en enkelt afvigende værdi (2.58, mobning), og var under 1.25 for tolv ud af de 19 eksponeringer.

Spørgsmålet er nu, om det er sandsynligt, at disse generelt positive sammenhænge afspejler årsagsmæssige effekter af arbejdsmæssige psykosociale faktorer på depression, eller om de utvungent kan forklares som en kombination af tilfældige fund, ukontrolleret konfounding og andre former for bias.

Relative risici af den fundne størrelsesorden kunne godt opstå som følge af relativt mindre grader af konfounding og andre former for bias relateret til for eksempel studiets baggrund, deltagelse, design og metoder, selv om resultaterne i øvrigt er velkontrolleret med hensyn til etablerede risikofaktorer.

Tilfældigheder alene er usandsynlig som forklaring når nedre 95% konfidens-grænse er større end 1. Dette var formelt tilfældet for 11 eksponeringer men sandsynligvis for færre, da de formelle konfidens-grænser er for snævre.

4.1 Afhængighed mellem vurderingen af eksponering og udfald

En mulig årsag til bias er, at eksponeringen var selv-rapporteret i 44 studier. Som konsekvens heraf kan man ikke regne med, at eksponering og udfald er registreret uafhængigt af hinanden, og risikoestimerne kan derfor være kunstigt forhøjede grundet common method bias (121-123).

Nogle få studier har prøvet at reducere denne type bias ved en tidsmæssig adskillelse af vurderingen af eksponering og udfald (104), ved at bruge eksponeringer defineret ved deres indhold i stedet for ved oplevelsen af dem (107), eller ved justering for personligheds-træk (67, 107) eller baseline symptomer på psykisk utilpashed (distress) (26). Men effektiviteten af disse tiltag er usikker.

Denne type bias kan skyldes personlighedstræk (fx negativ affektivitet og neuroticisme), der påvirker opfattelsen af eksponeringen og som også er en risikofaktor for depressive episoder. Andre mekanismer kan være en studiebaggrund, hvor deltagerne har en interesse i resultaterne. Et studies erklærede formål kan også påvirke resultaterne (124).

Mange longitudinelle studier har demonstreret "omvendte" og "reciproke" sammenhænge mellem variable der som udgangspunkt blev anset som eksponerings- og udfaldsvariable. Det er således veldokumenteret, at depressive symptomer ved baseline predikterer, at selv-rapporterede psykosociale eksponeringer angives som dårligere ved senere follow-up (125-127). Nogle studier i vores review undersøgte og bekræftede sådanne "omvendte" og "reciproke" årsagssammenhænge (58, 67, 91). De bagvedliggende mekanismer er komplekse og kan afspejle reelle ændringer i arbejdsmiljøet som følge af depression (fx jobændring som følge af depression) eller ændringer i personens opfattelse af et uændret arbejdsmiljø (128). Den sidste mekanisme forbinder reciproke sammenhænge med common method bias.

4.2 Eksponering

Kun et enkelt studie brugte et objektivt mål for eksponering (hospitalsafdelingens sengebelægningsprocent over normen som mål for arbejdsmæssig belastning). Denne belastning var stærkt associeret til antidepressiv behandling (110). Alle andre eksponeringsmål var baseret på individuelle opfattelser af arbejdsmiljøet og kan være misklassificeret i forhold til objektive forhold i arbejdsmiljøet. Dette omfatter eksponeringer baseret på gennemsnit for arbejdsenheder og job-eksponerings-matricer, men disse eksponeringsmål er uafhængige eller næsten uafhængige af individuelle udfald. I den udstrækning de er misklassificerede vil den forventede effekt være, at risikoestimer bliver biased mod lavere værdier end de reelle værdier. Dette ville også gælde individuelle selv-rapporterede eksponeringer hvis variation betinget af common method bias kunne kontrolleres. Niveauet for misklassifikation af selv-rapporteret psykosocial eksponering kan imidlertid ikke vurderes uden objektive mål at sammenligne med, og sådanne data er få eller manglende.

Forskelligheden i eksponeringsmål, deres fordelingskarakteristika og kategori-skæringspunkter gør det svært at sammenligne resultater fra forskellige studier. Dette vanskeliggøres yderligere af meget forskellige måder at analysere dem på (se Forest plots). Disse begrænsninger i eksponerings-beskrivelser og analyser øger variationen i effekt-estimer og leder til større inkonsistens mellem studier.

På en arbejdsplads udsættes man på en og samme gang for en mange forskellige psykosociale eksponeringer. De fleste studier drejer sig kun om en enkelt eller nogle få af dem. Nogle studier har undersøgt mange faktorer samtidigt i deres analyser. Resultater af disse undersøgelser har imidlertid været for få til at vurdere eksponeringernes relative styrke og kombinerede effekt. Studier om job strain undersøger kombinerede effekter af krav og kontrol, og studier om anstrengelse-belønnings-ubalance undersøger den kombinerede effekt af anstrengelse og belønning. Desværre afrapporteres effekten af disse kombinationsvariable oftest uden justering for effekten af deres delkomponenter, og estimerne for deres kombinerede effekt kan derfor være biased eller kun betinget af en enkelt af de to komponenter. For job strain studier blev hovedeffekterne af krav og kontrol og deres multiplikative interaktion sommetider undersøgt i preliminære analyser eller følsomhedsanalyser. Job strain teorien om en interaktion mellem krav og kontrol blev ikke bekræftet i disse analyser (25, 58, 85, 129) .

4.3 Udfald

Kun tre studier diagnosticerede depressive episoder kun baseret på et semi-struktureret diagnostisk interview af en type, der er almindeligt anerkendt som den standard, som validiteten af andre metoder bør måles mod i en epidemiologisk sammenhæng. Til sammenligning indebærer mål for depression baseret på fuldt standardiserede diagnostiske interviews, spørgeskemaer, antidepressiv behandling og rutine hospitals-diagnoser misklassifikation med både falsk positive og falsk negative. Denne misklassifikation kan give bias i sammenhængen mellem eksponeringer og depressive episoder, især hvis falsk positive er personer med mindre alvorlige symptomer, der eventuelt skyldes psykosociale faktorer på arbejde. Vi har undersøgt de potentielle effekter af denne misklassifikation i separate analyser (Supplerende materiale, Appendix 4).

Resultaterne viste, at falsk positiv rater i befolkningsundersøgelser kan forventes at være større end 45%, og ofte betydeligt større, for alle diagnostiske metoder undtagen rutine hospitals-diagnoser, hvor falsk positiv rater ser ud til at være tæt på 25%. Falsk positive er især personer med depressive symptomer som ikke opfylder kriterierne for en depressiv episode. Falsk negativ rater var under 3% for diagnoser baseret på fuldt strukturerede interviews og spørgeskemainstrumenter, og højere eller udefineret for andre diagnostiske metoder.

Yderligere analyser viste, at det ved grader af misklassifikation, der svarer til forholdene for mange af de studier, der er inkluderet i dette review, var plausibelt, at man kunne finde relative risici på op til 1.50 selv om der ikke var nogen sammenhæng mellem eksponering og depressive episoder, hvis status som falsk positive hang sammen med eksponeringen (Supplerende materiale, Appendix 4).

I betragtning af, at internationale klassifikationer af psykiske lidelser fastholder en klar skelnen mellem depressive episoder og depressive symptomer med forskellige konstellationer og af mindre alvorlig grad, finder vi det rimeligt at tage i betragtning, at depressive episoder kunne have en anden sammenhæng med psykosociale faktorer på arbejde end depressive symptomer, der ikke opfylder de diagnostiske kriterier. Selv-rapporterede depressive symptomer kunne, for eksempel, være mere følsomme for common method bias end depressive symptomer, der er kritisk vurderet med hensyn til indhold og alvorlighed af psykiatrisk klinisk uddannede eksperter med henblik på at afgøre, om symptomerne svarer til en depressiv episode. Der foreligger dog ikke data, der belyser denne problemstilling.

Vi konkluderer, at det ikke er usandsynligt at den positive sammenhæng mellem psykosociale faktorer på arbejde og mål for depression med en høj falsk positiv rate kan være falskt forstærkede eller endog fuldt ud forklarede af en positiv sammenhæng med depressive symptomer, der ikke opfylder de diagnostiske kriterier.

Herudover peger forskellige undersøgelser på, at under halvdelen af en almindelige befolkning med depressive episoder tager kontakt til det formelle behandlingssystem på grund af deres depressive symptomer (63, 64), og at en endnu mindre andel behandles med antidepressiv medicin (65, 66) eller henvises til undersøgelse og behandling på hospital. Studier baseret på mål for depression defineret ved selv-rapporterede lægediagnoser, antidepressiv behandling eller hospitalsbehandling er næppe repræsentative for depressive episoder i den almindelige befolkning, og kunne have forskellige risikofaktorer. Specifikt kunne sammenhænge mellem disse udfald og psykosociale faktorer på arbejde afspejle en øget tendens til at søge professionel hjælp på grund af, at depressive symptomer forværres, hvis der er et dårligt psykisk arbejdsmiljø eller fordi et dårligt arbejdsmiljø føles værre hvis man er deprimeret.

Mange studier havde en mangelfuld vurdering af depressionsstatus ved baseline eller justerede kun for effekterne heraf (fire ud af 14 studier med tilstrækkelig kontrol for mindst to af de tre baseline depressionsfaktorer). Det betyder, at depressions-tilfælde identificeret ved follow-up bliver en blanding af førtstegangs-tilfælde og tilbagevendende depressive episoder. Risikofaktorer for første og tilbagevendende depressive episoder kan være forskellige eller risici kan have forskellig størrelse (39, 130-132). Om det er tilfældet for psykosociale faktorer på arbejde er usikkert, men det forekommer ikke usandsynligt.

4.4 Konfounding

Tidligere eller nuværende depressive episoder og depressive symptomer er stærke prædiktorer for udvikling af nye depressive episoder og har desuden en sandsynlig sammenhæng med selv-rapporterede psykosociale faktorer på arbejde ved baseline (123, 125), og bør derfor vurderes som stærke potentielle konfoundere for relationen mellem eksponering ved baseline og depressive episoder under follow-up. Der var imidlertid kun 14 kohortestudier, der kontrollerede for mindst to af de tre faktorer. For de øvrige kohortestudier er det sandsynligt, at de har inkluderet et antal personer med tidligere depressive episoder eller nuværende depressiv episode ved baseline. De vil have en tendens til at rapportere negativt om psykosociale faktorer på arbejde ved baseline og de har en højere risiko for at blive registreret som "nye" tilfælde med en depressiv episode under follow-up end andre baseline deltagere og kan udgøre en betydelig del af alle "nye" tilfælde under follow-up.

Alder og køn blev kontrolleret i alle undtagen et enkelt studie, men færre end halvdelen af studierne kontrollerede for fire eller flere af 10 potentielt vigtigt konfoundere, og færre end en fjerdedel kontrollerede for fem eller flere. Det er derfor ikke usandsynligt, at ukontrolleret konfounding har påvirket resultaterne.

Man kan diskutere om de faktorer, vi har anset som potentielle konfoundere, kunne være forudgående faktorer eller mellemkommende faktorer for eksponerings-effekter, og om effekter kan gå begge veje (125). Da formålet med dette review har været at vurdere om en sammenhæng mellem psykosociale faktorer på arbejde og depressive episoder er kausale, vil vi vurdere resultaterne ud fra den konservative tilgang, at der skal kontrolleres for disse faktorer som om de var uni-direktionelle konfoundere.

4.5 Eksponerings-response sammenhænge og effekter af ændret eksponeringsintensitet

Blandt studier med måling af eksponeringen på et enkelt tidspunkt var de fleste eksponerings-response sammenhænge følsomme for common method bias. Nogle få var baseret på uafhængige vurderinger af eksponering og udfald, men ikke for mere end et enkelt estimat for nogen af de specifikke eksponeringer.

Studier med gentagne eksponeringsmålinger var få og resultaterne var inkonsistente med hensyn til effekter af gentagne høje eksponeringer og ændringer i eksponeringen (Tabel 4), og bortset fra studiet af Smith et al. (104) gik der for disse studier mange år fra målinger af eksponering til måling af udfald.

Samlet set bidrog data vedrørende eksponerings-response sammenhænge for intensiteten af eksponering målt en enkelt gang og eksponeringer målt flere gange ikke til fortolkningen af en årsagsmæssig sammenhæng mellem specifikke eksponeringer og depressive episoder.

4.6 Publikations-bias

Som i alle systematiske reviews er det vigtigt at overveje muligheden af bias betinget af selektiv publikation af studier med positive resultater, der er mere attraktive at publicere for videnskabelige tidsskrifter. Den

problemstilling blev undersøgt ved Funnel plots, der pegede på mulig positiv publikations-bias for kontrol, job strain, anstrengelse-belønnings-ubalance, job-usikkerhed og relationel uretfærdighed (Tabel 3)

Herudover kan det ske, at forskere i nogle tilfælde publicerer de mest positive resultater. For eksempel undersøgte et studie effekten af job strain med forskellige metoder og valgte at rapportere resultaterne med den stærkeste sammenhæng med depression (120). Uden yderligere information er det vanskeligt at måle omfanget af denne form for bias, der i givet fald vil medføre falskt forhøjede risikoestimer.

4.7 Konklusioner om kausalitet for specifikke eksponeringer

Under hensyntagen til at de formelle meta-analytiske risikoestimer er mere usikre end deres 95% sikkerhedsgrænser angiver, og at risikoestimerne kan være falskt forhøjede på grund af manglende uafhængighed i vurderingen af eksponering og mål for depression, kan vi ikke med rimelig sikkerhed konkludere, at eksponeringer med en nedre 95% sikkerhedsgrænse for det meta-analytiske risikoestimat under eller tæt på 1 er en sandsynlig årsag til udvikling af depressive episoder eller tilbagevendende depression. Denne konklusion gælder for *krav, indflydelse, udviklingsmuligheder, støtte (uspecificeret), skifteholdsarbejde, arbejdsbyrde, og arbejdstimer* (95% nedre sikkerhedsgrænse <1) og for *kontrol, job strain, proceduremæssig uretfærdighed og natarbejde* (95% nedre sikkerhedsgrænse tæt på 1).

Blandt øvrige eksponeringer var konsistensen lav for risikoestimer for *støtte (kolleger), anstrengelse-belønnings-ubalance, relationel uretfærdig og mobning*. For *støtte (kolleger)* og *anstrengelse-belønnings-ubalance* var alle eksponeringsvurderinger selv-rapporterede og kontrollen med konfounding lav. For *relational uretfærdighed* var der kun fire risikoestimer, hvoraf tre var baseret på selv-rapporteret eksponering. Ét risikoestimat var baseret på eksponerings-gennemsnittet for arbejdsenheder og statistisk signifikant, og herudover var udfaldet baseret på et semi-struktureret interview og studiet havde et højt niveau for kontrol med konfounding. Det er imidlertid nødvendigt med mere end et enkelt studie af høj kvalitet før man kan vurdere mulig kausalitet. For *mobning* var der kun fire risiko-estimer, hvoraf tre var baseret på selv-rapporteret eksponering. De fandt høje og statistisk sikre risikoestimer. Kontrollen for konfounding var imidlertid lav i disse studier, og resultatet for et af studierne kunne skyldes en tværsnits-sammenhæng, idet mobning ved follow-up indgik i eksponeringsmålet (91). Et studie var baseret på eksponerings-gennemsnittet for arbejdsenheder og havde høj grad af kontrol med konfounding. Dette studie fandt ingen sammenhæng mellem mobning og mål for depression. Et studie af selv-rapporterede negative handlinger, som kan være relateret til mobning, og som havde høj grad af konfounding-kontrol fandt ingen sammenhæng med depression.

For *støtte (ledere)* og *job-usikkerhed*, var eksponeringerne alle selv-rapporterede og niveauet for kontrol af konfounding var lavt.

For *emotionelle krav* var otte ud af 13 risikoestimer baseret på selv-rapporteret eksponering og af disse brugte fire studier antidepressiv behandling som mål for depression. Tre estimer var baseret på belastnings-gennemsnit for arbejdsenheder, havde et højt niveau for kontrol med konfounding, og fandt ingen sikker sammenhæng. To estimer fra samme studie (mænd og kvinder) var baseret på eksponering fra en job-eksponerings-matrice og hospitals-diagnoser af affektive lidelser. Niveauet for kontrol af konfounding var lavt. Disse risikoestimer var højere end 1, og på grund af størrelsen af dette studie fik resultaterne stor indflydelse på de formelle meta-analytiske resultater for alle studierne. Det skal også bemærkes, at seks ud af 13 estimer stammede fra det samme studie.

For *vold/trusler om vold* var eksponeringen baseret på selv-rapportering for fire risikoestimer, hvoraf to var fra samme studie (henviste til henholdsvis vold og til trusler om vold). Risikoestimerne for vold og for trusler om vold er næppe uafhængige. Fire risikoestimer var baseret på en job-eksponerings-matrice og udfaldet var hospitalsdiagnoser af affektive lidelser, alle fra samme studie med estimer for vold og for trusler om vold for hvert køn. Niveauet for kontrol af konfounding var lavt. Disse risikoestimer var højere end 1, og på grund af størrelsen af dette studie fik resultaterne stor indflydelse på de formelle meta-analytiske resultater.

Eksponerings-response sammenhænge mellem depression og eksponerings-intensitet, stabilitet og ændringer i eksponeringen var relativt få og bidrog ikke til vurderingen af kausalitet, da de fleste kunne være falskt for høje på grund af common method bias, eller fordi mønstret for stabile og ændrede eksponeringer var inkonsistent.

Begrænsningerne nævnt ovenfor i relation til hver eksponering var ikke de eneste. Misklassifikation af udfaldet, lavt niveau for kontrol af konfounding eller mulig publikations-bias kunne tilføjes for mange studier. Netto-effekten af alle disse begrænsninger er imidlertid, at der er for få studier med forhøjede risikoestimer, hvor det forekommer usandsynligt at de forhøjede estimer ikke kan forklares som tilfældige eller ved bias eller ukontrolleret konfounding.

Arbejdsmarkedets Erhvervssikring og Erhvervssygdomsudvalget, som har ønsket og finansieret dette review, ønsker en kausalitets-vurdering baseret på en standard der er i overensstemmelse med administrativ praksis og dansk lov på området. Denne standard følger etablerede retningslinier for vurdering af kausale sammenhænge i observationelle studier (Supplerende materiale, Appendix 5).

Kategorierne for evidens vedrørende kausale sammenhænge er i denne standard beskrevet som anført i Tekstbox 'Evidens for en årsagsammenhæng'.

Vi finder at gruppen "begrænset evidens for en årsagssammenhæng (+)" beskriver evidensen for alle eksponeringer i dette review og at ingen anden kategori er mere passende for nogen af eksponeringerne.

Anbefalinger vedrørende fremtidig forskning

Vi anbefaler at fremtidige studier bruger metoder der sikrer en uafhængig vurdering af eksponering og depressive episoder; at udfaldet måles med et semi-struktureret klinisk interview; og at eksponerings-response sammenhænge studeres ud over en simpel dikotomisering af eksponeringen. Vi anbefaler endvidere at follow-up udføres med korte tidsintervaller for at opfange alle nye tilfælde af depressive episoder og at designet klart gør det muligt at skelne mellem første depressive episode og tilbagevendende depressive episoder. Vigtige potentielle konfoundere bør vurderes så præcist som muligt indenfor realistiske rammer.

5. Samlet konklusion

Under hensyntagen til statistisk usikkerhed, mulig konfounding og anden bias er det ikke muligt med rimelig sikkerhed at konkludere at nogen af de psykosociale eksponeringer på arbejde inkluderet i dette review er sandsynlige årsager til depressive episoder eller tilbagevendende depression, eller at der er tilstrækkelig evidens til at konkludere, at en årsagsmæssig sammenhæng er usandsynlig for nogen af eksponeringerne.

Tekstboks Evidens for en årsagssammenhæng

Grad af evidens for en årsagssammenhæng mellem udsættelse for en specifik risikofaktor og et specifikt outcome

De følgende kategorier anvendes:

- +++ God evidens for årsagssammenhæng
- ++ Nogen evidens for årsagssammenhæng
- + Begrænset evidens for årsagssammenhæng
- 0 Utilstrækkelig evidens for årsagssammenhæng
- God evidens for manglende årsagssammenhæng

Beskrivelse af kategorier:

God evidens for årsagssammenhæng (+++):

En årsagssammenhæng er meget sandsynlig. Et positivt forhold mellem udsættelse for risikofaktor og outcome er blevet observeret i adskillige epidemiologiske undersøgelser. Det kan udelukkes med rimelig sikkerhed, at dette forhold forklares ved tilfældigheder, bias eller konfounding.

Nogen evidens for årsagssammenhæng (++):

En årsagssammenhæng er sandsynlig. Et positivt forhold mellem udsættelse for risikofaktor og outcome er blevet observeret i adskillige epidemiologiske undersøgelser. Det kan ikke udelukkes med rimelig sikkerhed, at dette forhold kan forklares ved tilfældigheder, bias eller konfounding, omend dette ikke er en særligt sandsynlig forklaring.

Begrænset evidens for årsagssammenhæng (+):

En årsagssammenhæng er mulig. Et positivt forhold mellem udsættelse for risikofaktor og outcome er blevet observeret i adskillige epidemiologiske undersøgelser. Det er ikke usandsynligt, at dette forhold kan forklares ved tilfældigheder, bias eller konfounding.

Utilstrækkelig evidens for årsagssammenhæng (0):

De foreliggende undersøgelser er af utilstrækkelig kvalitet, konsistens eller statistisk tyngde til at tillade en konklusion vedrørende tilstedeværelsen eller fraværet af en årsagssammenhæng.

God evidens for manglende årsagssammenhæng (-):

Adskillige undersøgelser af tilstrækkelig kvalitet, konsistens og statistisk tyngde antyder, at den specifikke risikofaktor ikke er årsagsrelateret til det specifikke outcome.

Kommentarer:

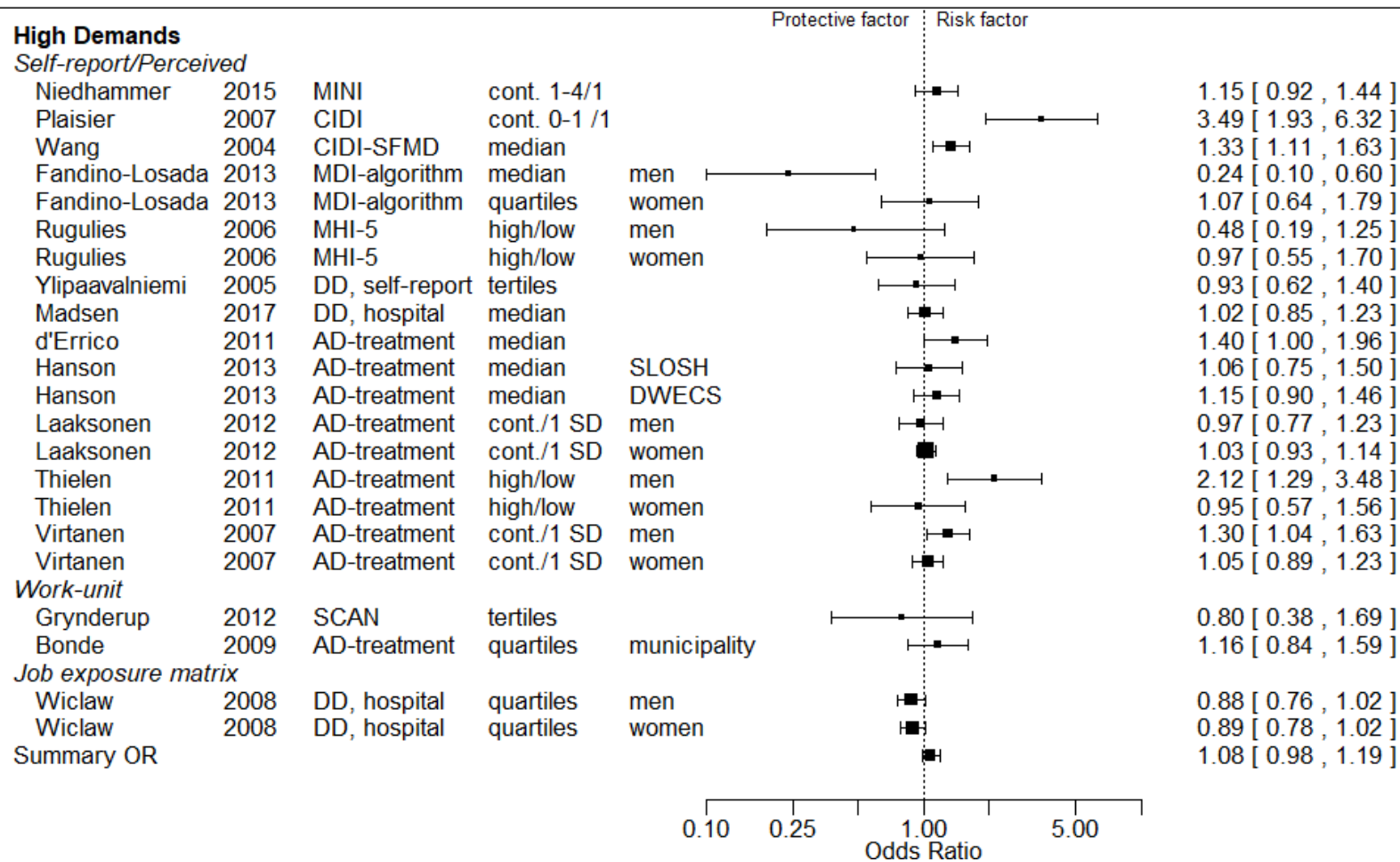
Klassifikationen inkluderer ikke en kategori, for hvilken en årsagssammenhæng anses for at være fastslået uden nogen tvivl. Nøglekriteriet er den epidemiologiske evidens. Sandsynligheden for, at tilfældigheder, bias og konfounding kan forklare observerede associationer, er kriterier, som omfatter kriterier som konsistens, antal 'high quality' undersøgelser, typer design og så videre. Biologisk plausibilitet og bidragende oplysninger kan supplere evidensen om en årsagssammenhæng

Forest Plots

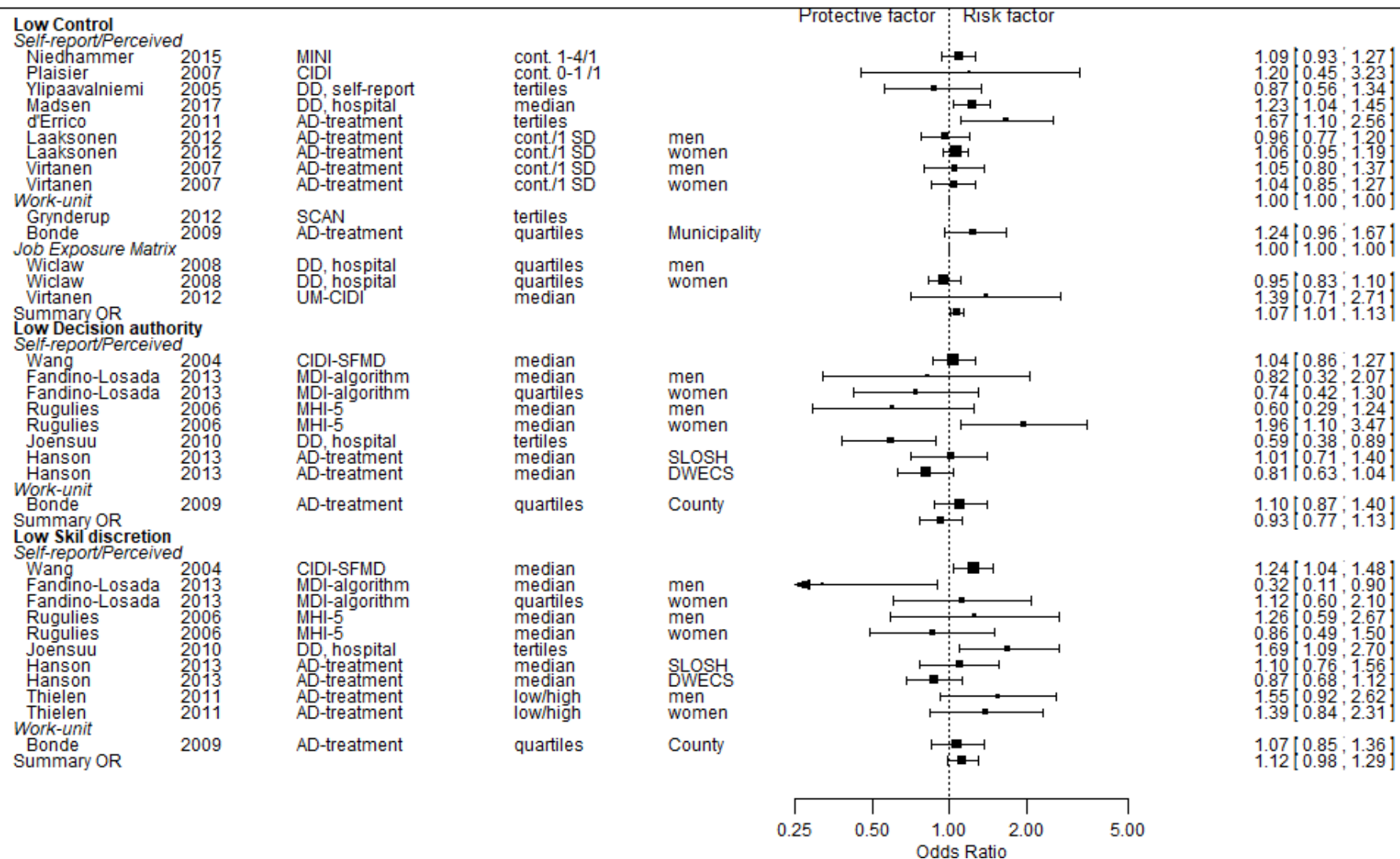
Forest Plots Figur 1-13

Tekstboks Forest Plots, Figur 1-13			
Kolonneindhold og forkortelser			
Kolonne		Forkortelser	Forklaring
1	Førsteforfatter	Førsteforfatter	Referencer i alfabetisk rækkefølge: Bonde 2009 (County) (78), Bonde 2009 (Municipality) (78), Bonde 2016 (21), Dembe 2016 (81), Dement 2014 (82), d'Errico 2011 (83), Fandino-Losada 2013 (84), Grynderup 2012 (85), Grynderup 2013 (86), Gullander 2014 (87), Hall 2018 (88), Hannerz 2016 (89), Hanson 2013 (DWECS) (80), Hanson 2013 (SLOSH) (80), Hoegh 2016 (67), Joensuu 2010 (70), Kim 2016 (90), Kivimaki 2003 (91), Kivimaki 2007 (10 town) (92), Kivimaki 2007 (Hospital personnel) (92), Kleppa 2008 (71), Laaksonen 2012 (93), Madsen 2010 (94), Madsen 2017 (58), Niedhammer 2015 (25), Nielsen 2016 (95), Nigatu 2018 (96), Oyane 2013 (97), Plaisier 2007 (98), Rugulies 2006 (99), Rugulies 2010 (100), Rugulies 2012 (101), Rugulies 2013 (51), Shields 1999 (72), Shields 2006 (102), Sinokki 2009 (103), Smith 2012 (104), Stansfeld 2012 (26), Thielen 2011 (105), Tokuyama 2003 (106), Vammen 2016 (107), Varma 2012 (108), Virtanen 2007 (109), Virtanen 2008 (110), Virtanen 2012 (111), Wang 2004 (112), Wang 2009 (113), Wang 2012 (114), Wege 2017 (115), Wege 2018 (116), Wieclaw 2006 (117), Wieclaw 2008 (118), Wirth 2017 (119), Ylipaavalniemi 2005 (120)
2	Publikation, år	Asterisk (*), fx 2015*	Hvis der ikke er angivet andet betyder '**' at studiet er et tværsnitsstudie
3	Diagnostisk instrument	SCAN	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (9)
		CIDI	Composite International Diagnostic Instrument (CIDI)(10)
		UM-CIDI	University of Michigan version of CIDI (133)
		CIDI-SFMD	Short Form version of CIDI (29, 134), Major Depression modul
		CIDI-WMH	WHO Mental Health version of CIDI (135)
		MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview (136)
		CES-D_11	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (137), modificeret fra 20 til 11 items
		HADS_D	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (138), Depression underskala
		MDI-algorithm	Major Depression Inventory (139), kategorisk
		MDI-score	Major Depression Inventory (139), kontinuert
		MHI-5	Mental Health Inventory (140)
		PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9 (141)
		Zung SDS	Zung Selfrating Depression Scale (142)
		AD-treatment	Behandling med antidepressiva
		DD-self-report	Lægediagnosticeret depression, selvr-appporteret
		DD-hospital	Lægediagnosticeret depression, hospitalsdiagnoser
4	Eksponerings-kontrast	cont. 1-4/1	Kontinuert på en skala fra 1 til 4, per én skalaenhed
		cont./1 SD	Kontinuert per 1 standard deviation (SD)
		median	Over mod under medianen
		tertiles	Øverste tertil mod laveste tertil
		tertile*	Øverste tertil mod øvrige tertiler samlet
		quartiles	Øverste kvartil mode laveste kvartil
		quartile*	Øverste kvartil mode øvrige kvartiler samlet
		low/high or high/low	Dikotomier defineret på forskellige måder
		quadrant	See forklaringen til Figur 3, Forest plot for job strain

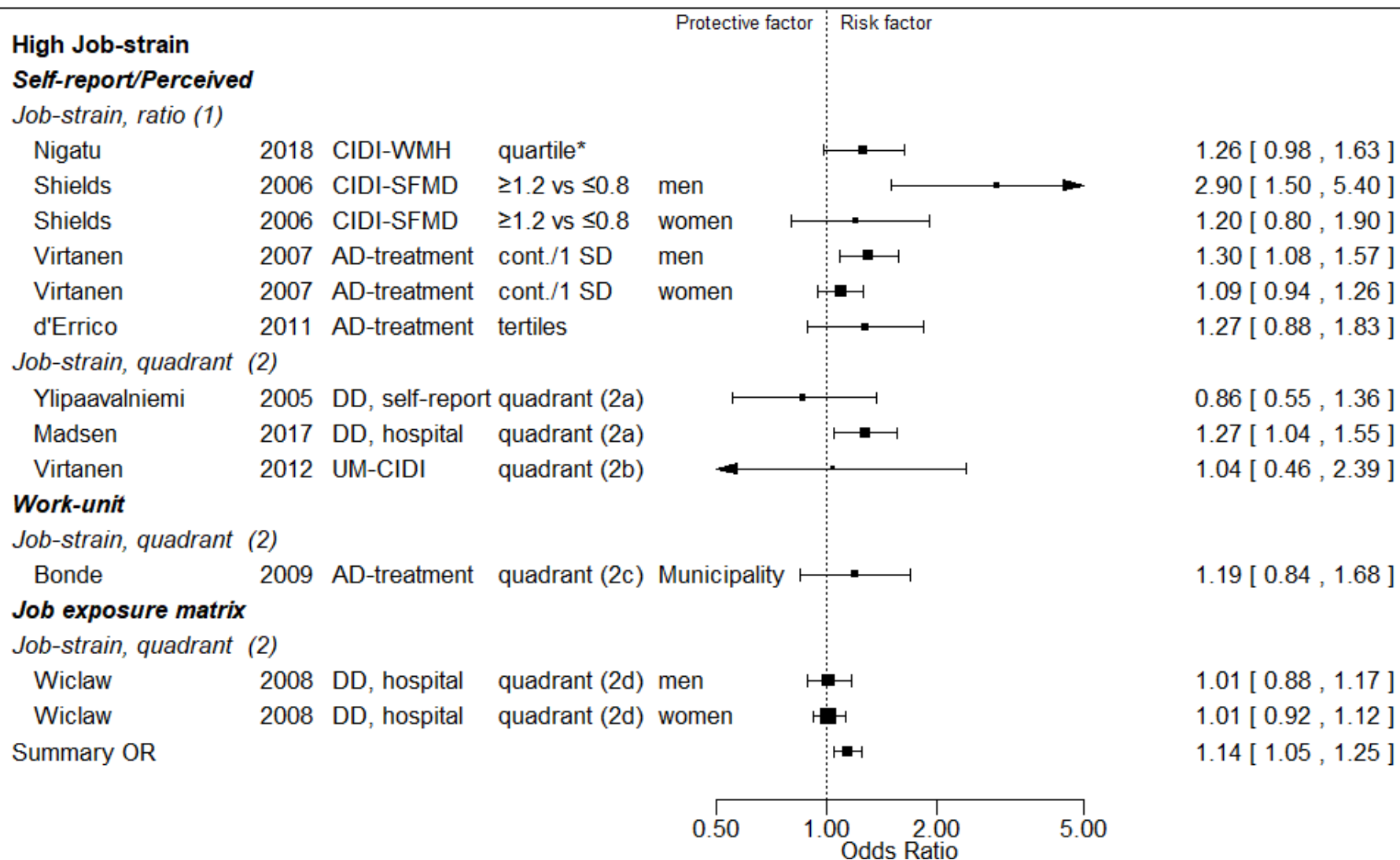
5	Understudie/ køn		
6	Plots of risikoestimer og deres 95% sikkerhedsgræn ser		Risikoestimerne er relative risici, odds ratioer og hazard ratioer for mål for depression relateret til den højeste eksponeringskontrast eller for en enhed på en kontinuert skala, mest justerede analytiske model. Da udfaldsprævalensen var lav (<10%) skelner vi ikke mellem relative risici, odds ratioer og hazard ratioer
7	Tal svarende til kolonne 6		



Figur 1 Forest plot af krav (forkortelser, se tekstboks).



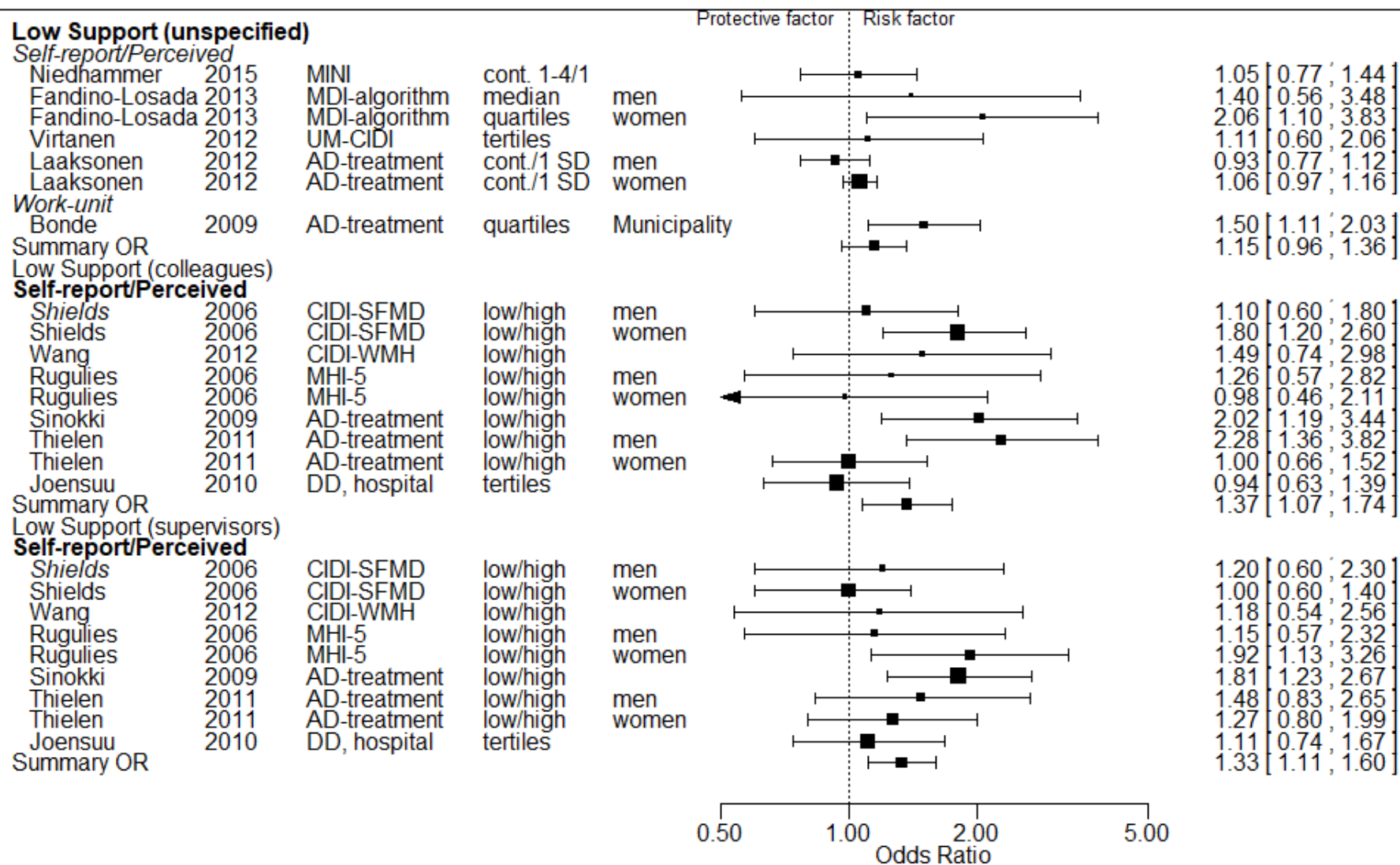
Figur 2 Forest plots af kontrol, indflydelse (decision authority) og udviklingsmuligheder (skill discretion) (forkortelser, se tekstboks).



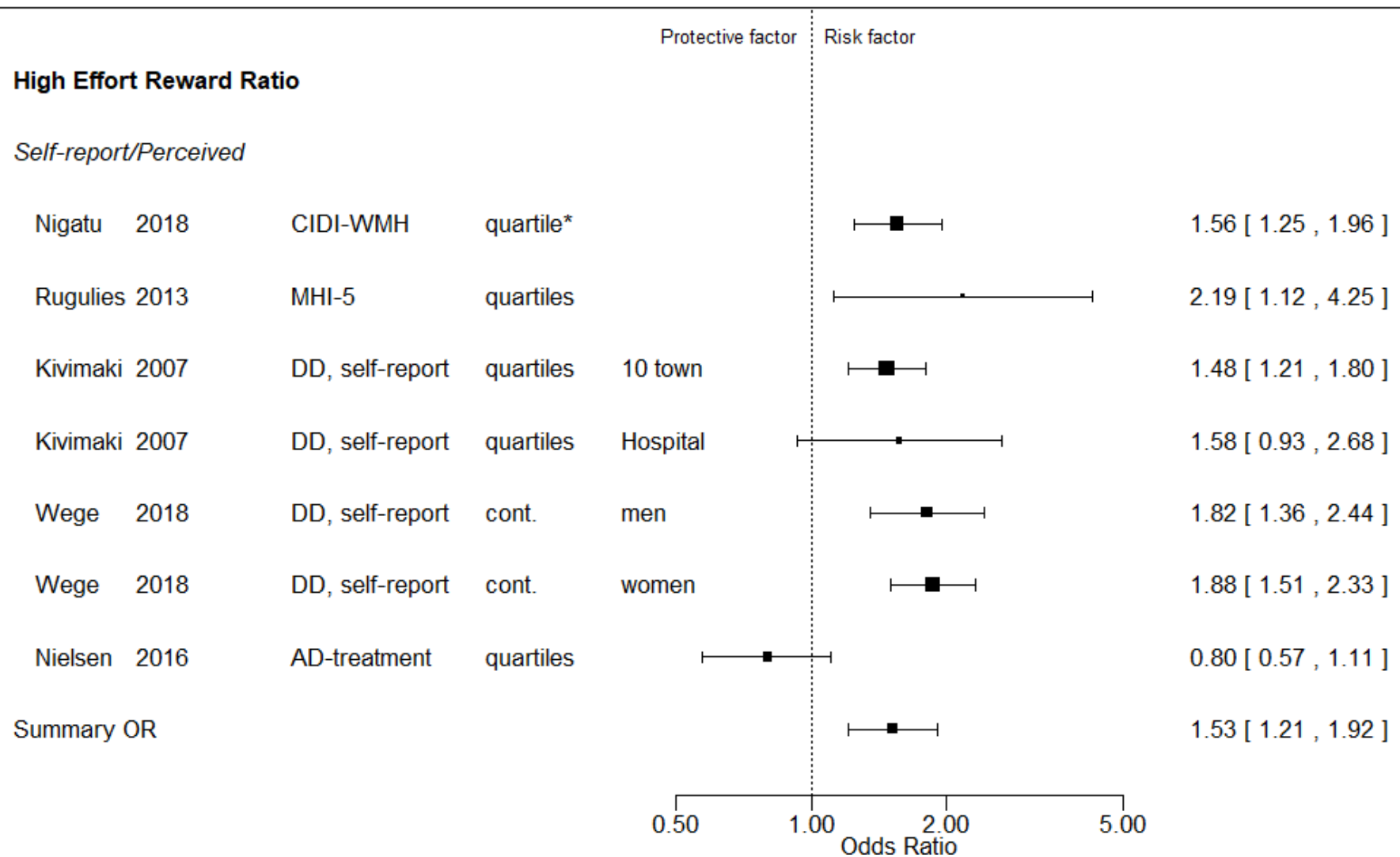
Figur 3 Forest plot af job belastning (job-strain) (forkortelser, se tekstboks except for the following:

(1) job strain ratio: krav-skala score (højere score for større krav) divideret med control-skala (højere score for større kontrol)

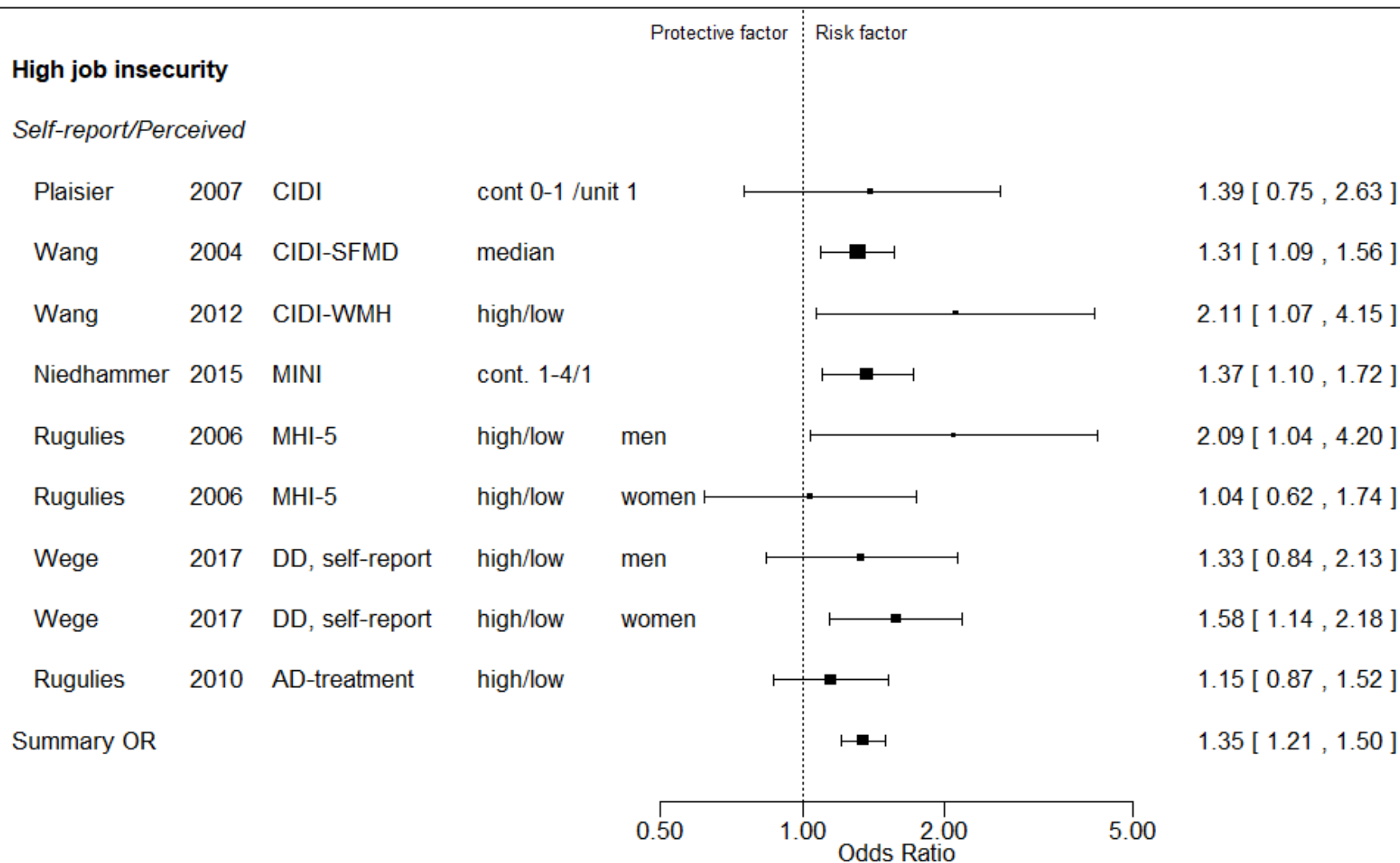
- (2) job strain kvadrant: kombination af median (eller anden percentil) opdeling af krav-skala score og kontrol-skala score: lav strain=lave krav og høj kontrol, passiv=lave krav og lav kontrol, aktiv=høje krav og høj kontrol, høj strain=høje krav og lav kontrol
- (2a) høj strain kvadrant vs de andre tre kvadranter samlet (median opdeling)
- (2b) høj strain kvadrant vs lav strain kvadrant (median opdeling)
- (2c) høj strain kvadrant vs de andre tre kvadranter samlet (øvre kvartil split)
- (2d) høj strain kvadrant (øvre kvartil split), i jobs med >20% prævalens af høj strain



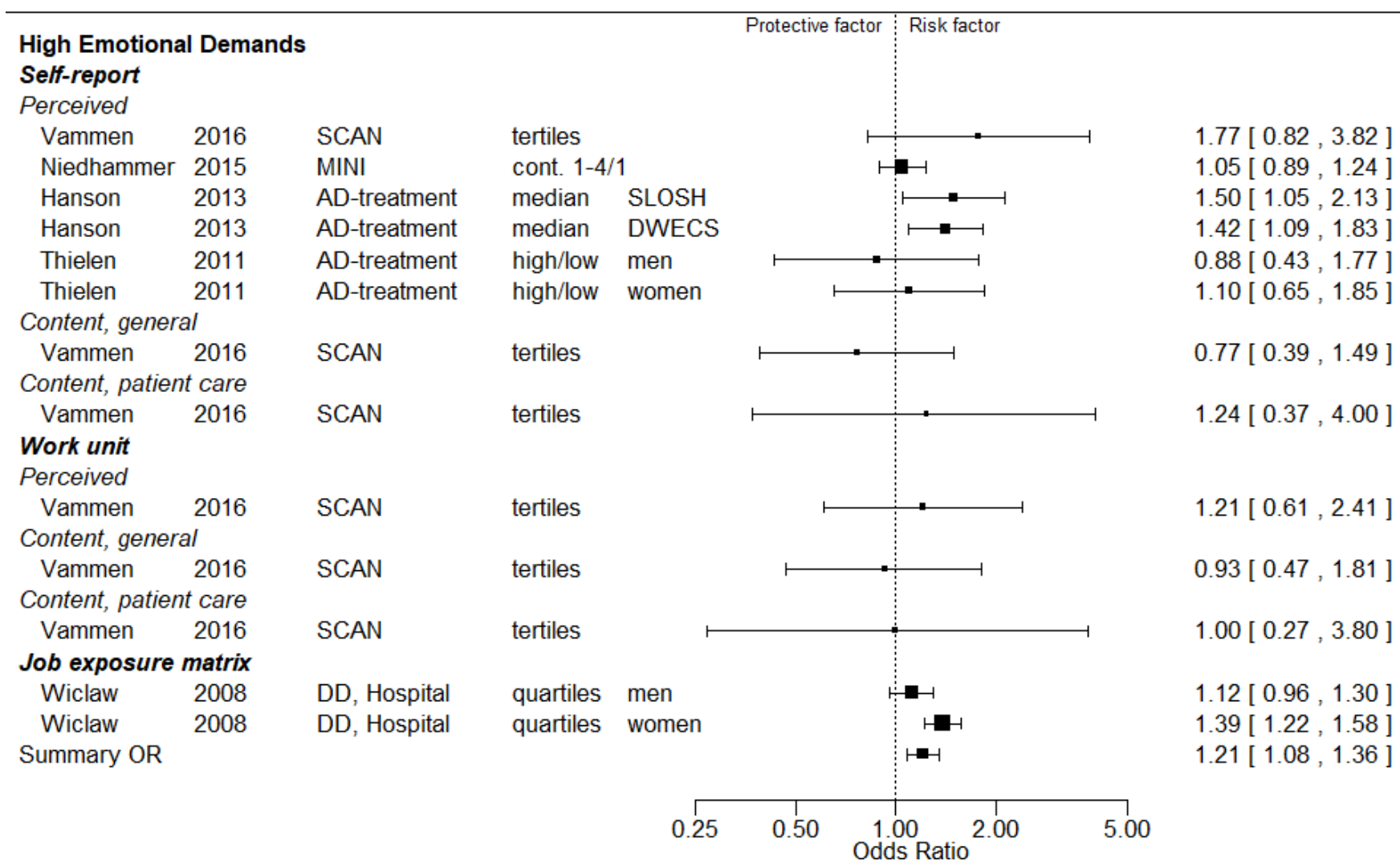
Figur 4 Forest plots af støtte (uspecificeret), fra kolleger, og fra ledere (forkortelser, se tekstboks).



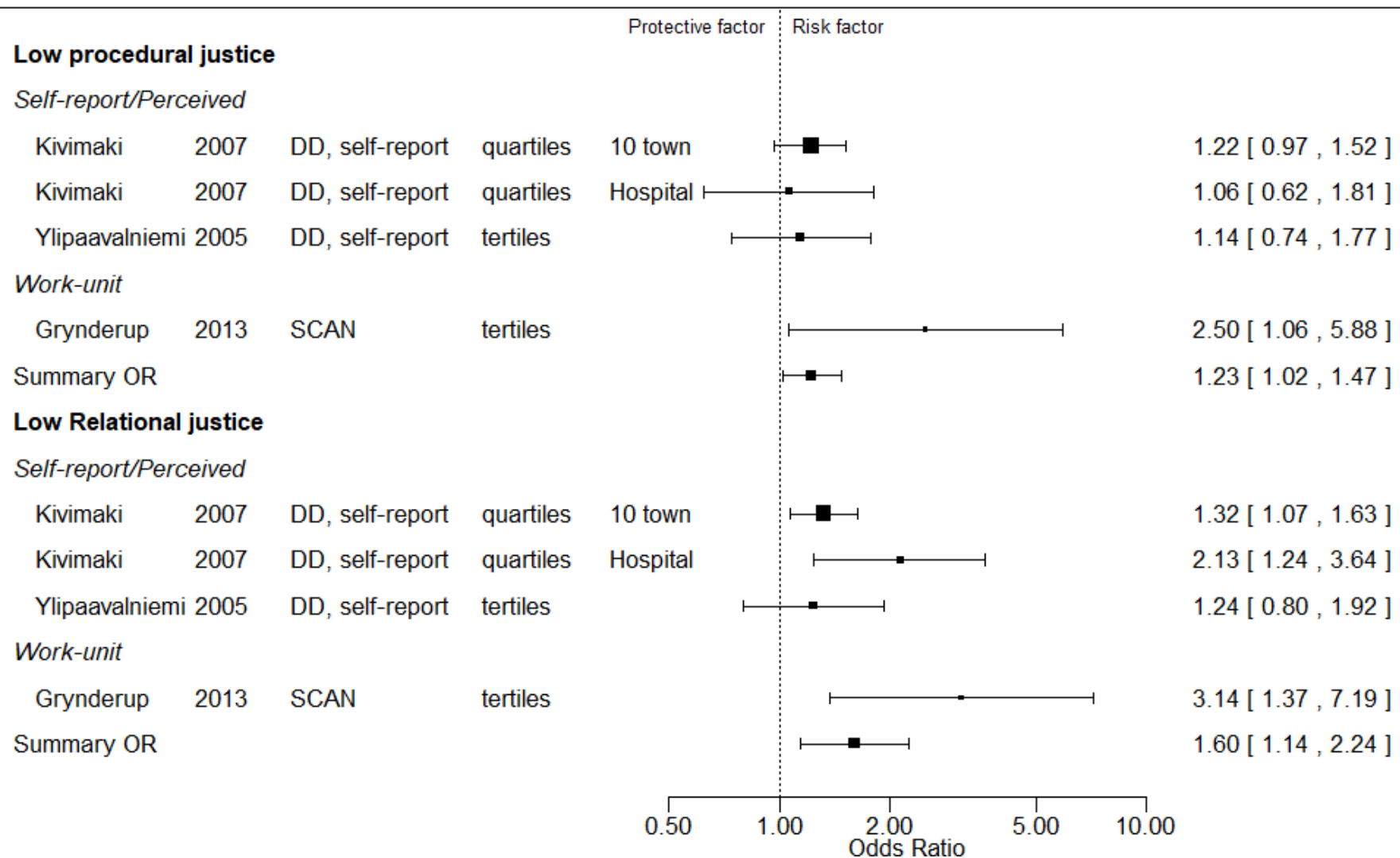
Figur 5 Forest plot af anstrengelse-belønnings-ubalance (forkortelser, se tekstboks).



Figur 6 Forest plot af job-usikkerhed (forkortelser, se tekstboks).

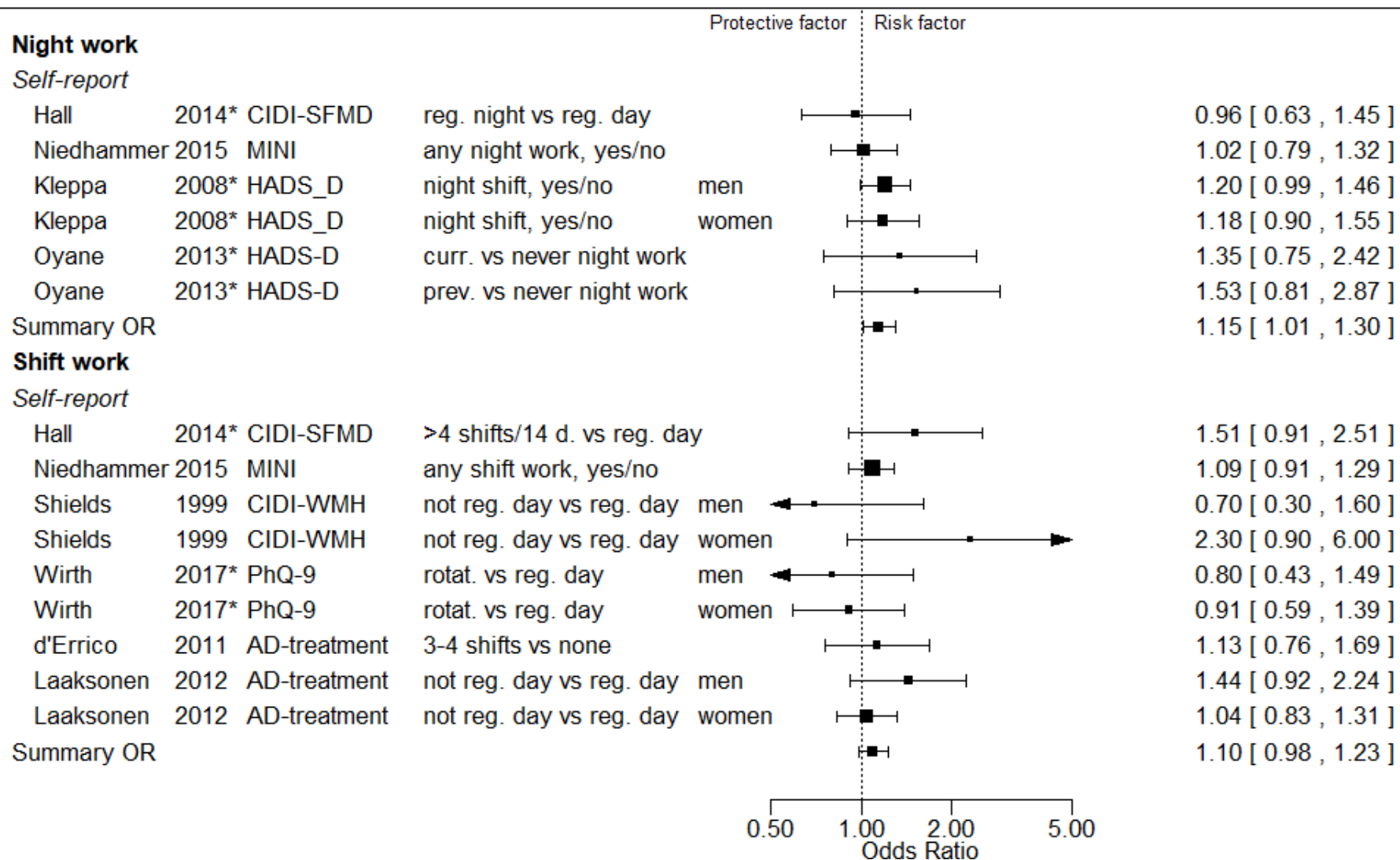


Figur 7 Forest plot af emotionelle krav (forkortelser, se tekstboks).

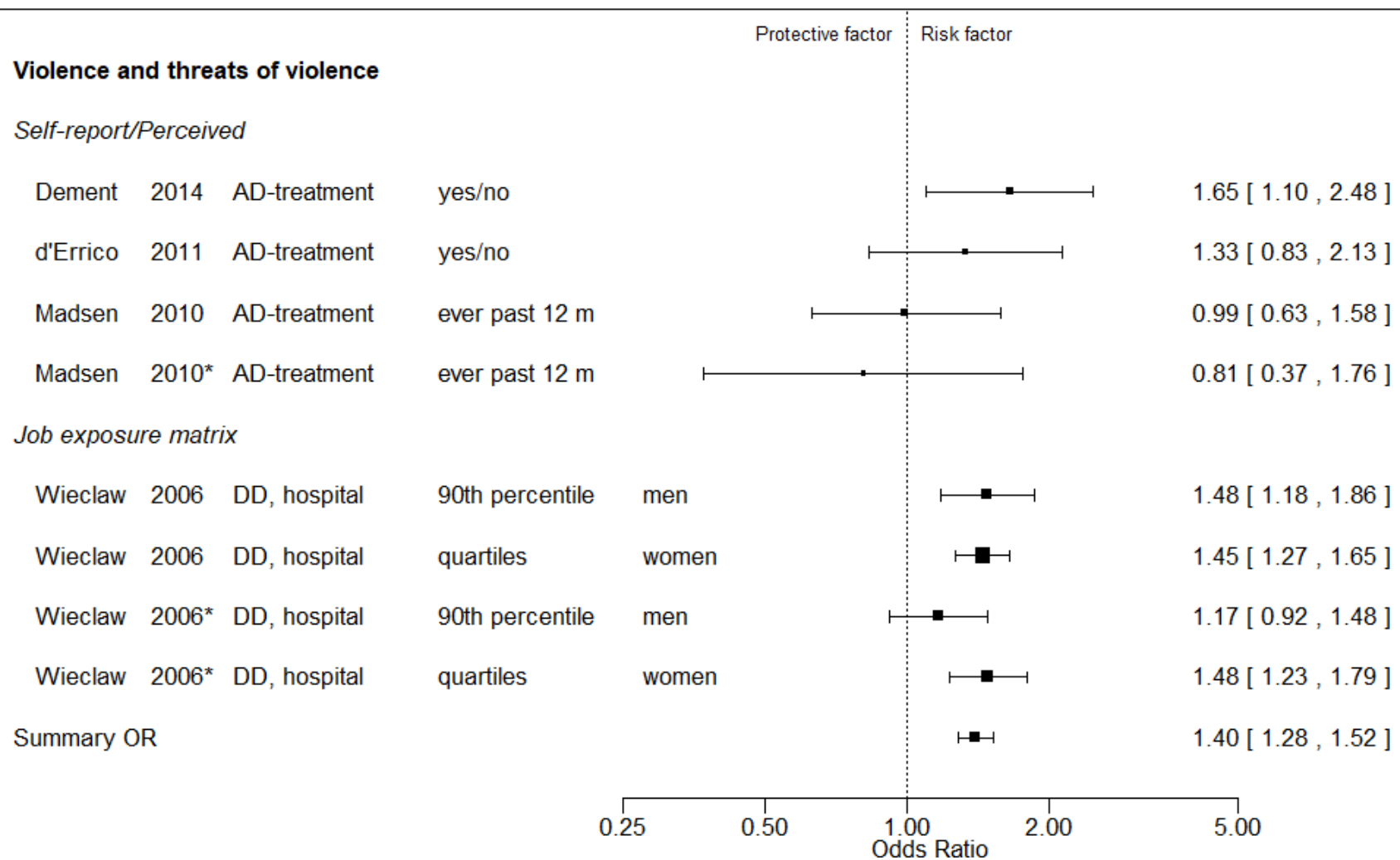


Figur 8 Forest plots af proceduremæssig og relational retfærdighed (forkortelser, se tekstboks).

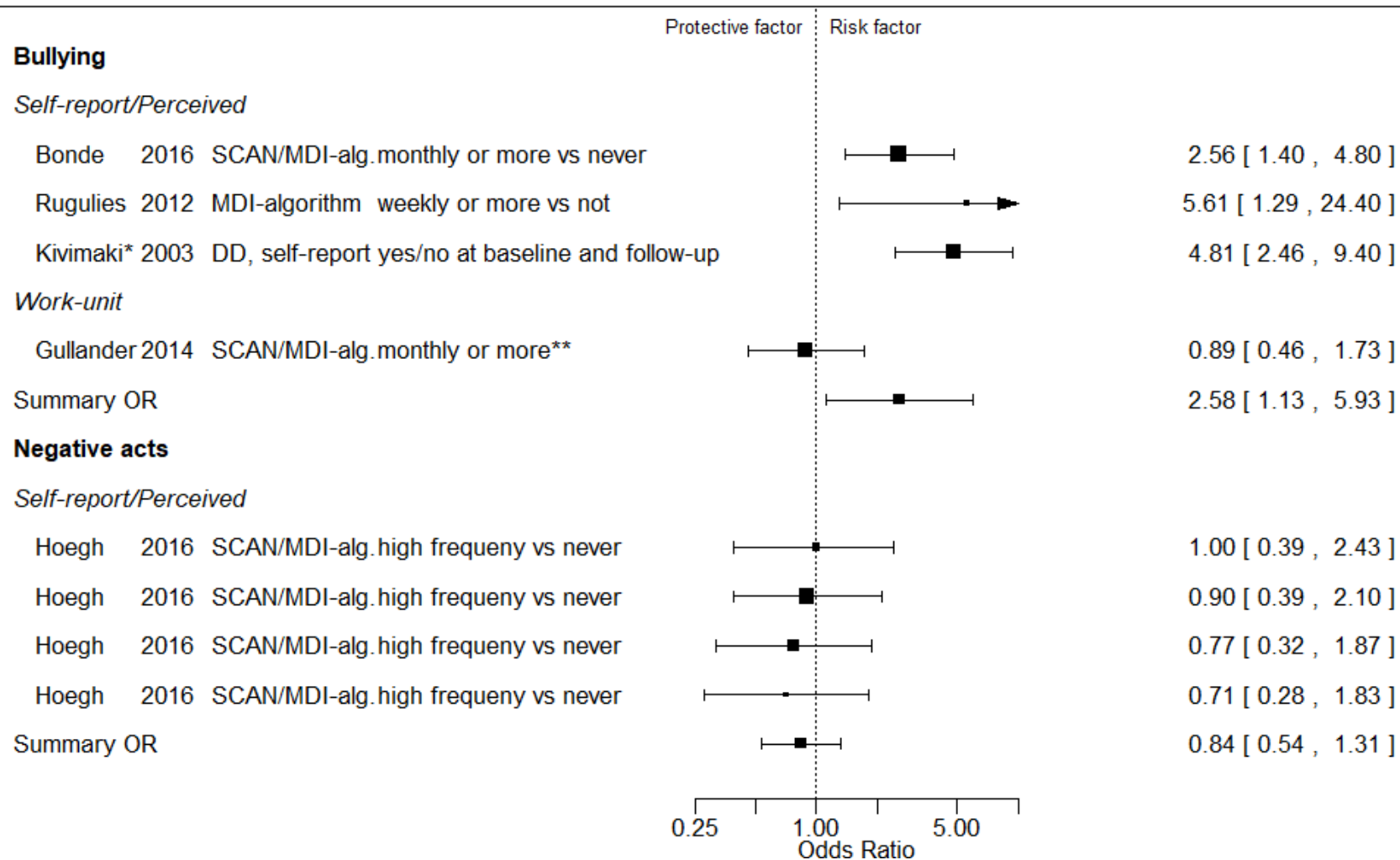
(1): 10 town study, (2): Hospital personnel study



Figur 9 Forest plots af natarbejde og skifteholdsarbejde (forkortelser, se tekstboks),
 'reg.' betyder fast (regular), 'curr.' betyder aktuelt (current), 'd.' betyder dag, 'rotat.' betyder roterende.

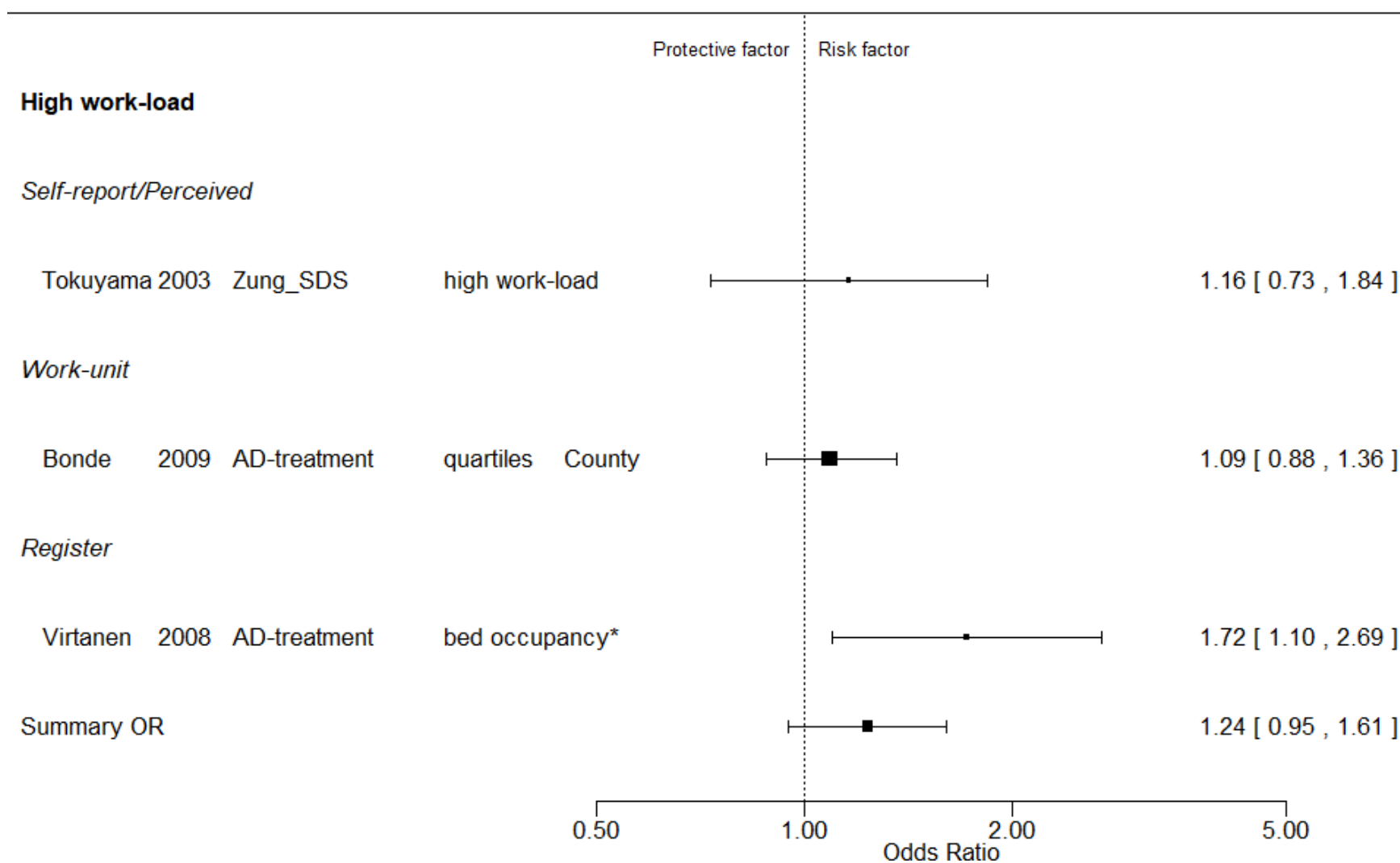


Figur 10 Forest plot af vold og trusler om vold (forkortelser, se tekstboks),
* betyder 'Trusler om vold'



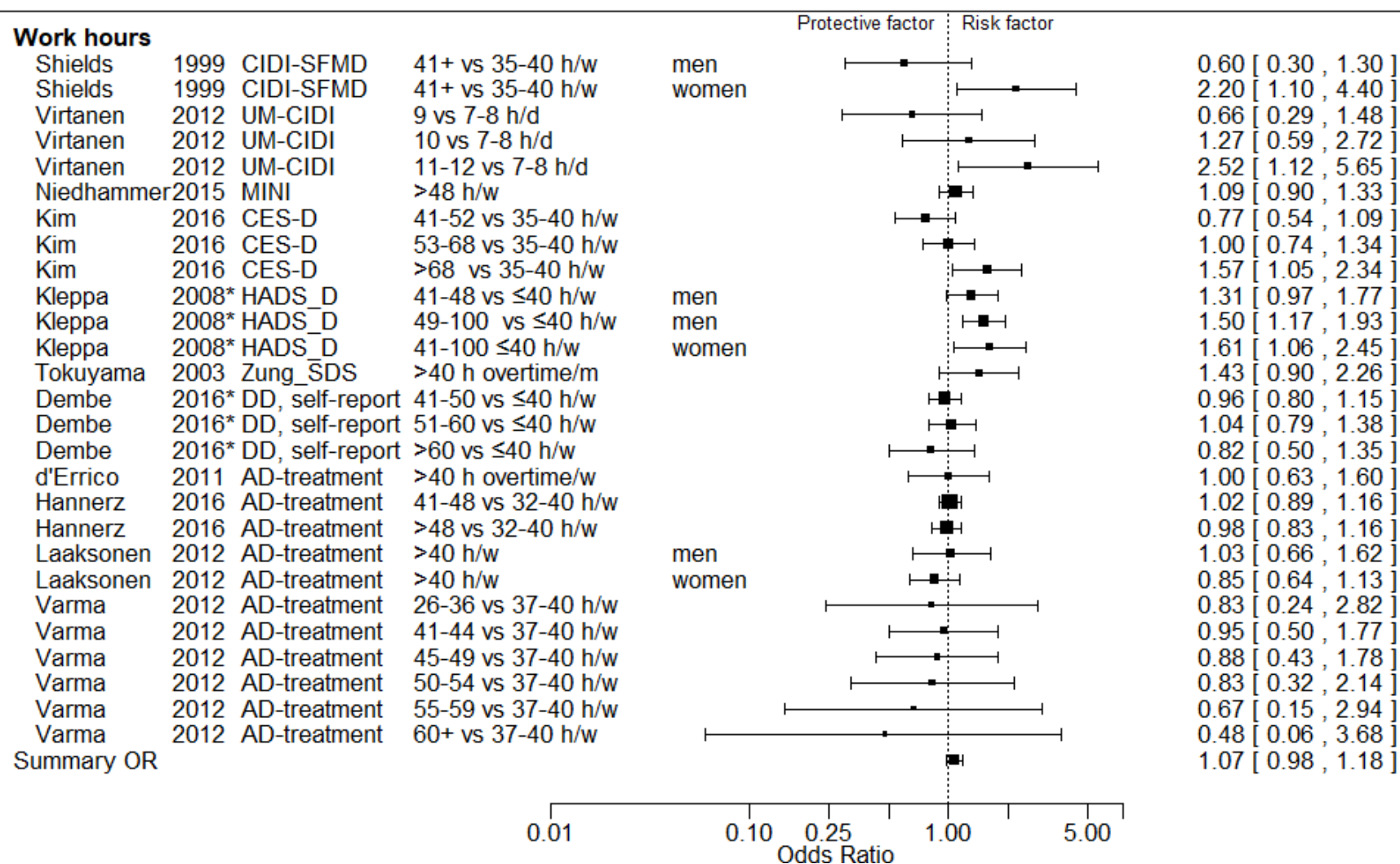
Figur 11 Forest plots af mobning og negative handlinger (forkortelser, se tekstboks),

* effekten kan delvist være en tværsnitseffekt af mobning ved opfølgning, **overværet af >30% vs 0% af medlemmer af arbejdsenheden.



Figur 12 Forest plot af arbejdsbelastning

* over 10% overbelægning i sygehusafdeling, øvrige forkortelser, se tekstboks).



Figur 13 Forest plot af arbejdstimer (forkortelser, se tekstboks).

Supplerende materiale

Supplerende materiale

Appendix 1. Litteratursøgning

Appendix 2. Flow-diagram og udvælgelse af studier

Appendix 3. Studie beskrivelse, supplerende tabeller

Appendix 4. Validitet af mål for depression

Appendix 1. Litteratursøgning

PubMed 15.03.2019

(1,740 hits)

Søgning	Søgeord	Fundne items
#5	#4 AND Filters: Journal Article; Abstract; Publication date from 1980/01/01 to 2019/12/31; Humans; English; Adult: 19+ years	1740
#4	#1 AND #2 AND #3	2098
#3	DESIGN ASPEKTER	3871179
	("cohort studies"[MeSH Terms]) OR ("prospective studies"[MeSH Terms]) OR ("longitudinal studies"[MeSH Terms]) OR ("cross over studies"[MeSH Terms]) OR ("kontrolled clinical trial"[Publication Type]) OR ("cohort"[Title/Abstract]) OR (prospective[Title/Abstract]) OR (longitudinal[Title/Abstract]) OR ("cross sectional studies"[MeSH Terms]) OR (case-control studies[MeSH Terms]) OR (cross-sectional[Title/Abstract]) OR (cross sectional[Title/Abstract]) OR (case-control[Title/Abstract]) OR (case kontrol[Title/Abstract]) OR (case-referent[Title/Abstract]) OR (case referent[Title/Abstract]) OR ("surveys and questionnaires/epidemiology"[MeSH Terms]) OR (survey[Title/Abstract]) OR (case-crossover[Title/Abstract]) OR (case crossover[Title/Abstract]) OR ("case-only"[Title/Abstract]) OR (intervention[Title/Abstract])	
#2	ALLE EKSPONERINGER	4826310
	((job strain[Title/Abstract]) OR (job-strain[Title/Abstract]) OR (demand*[Title/Abstract]) OR (kontrol[Title/Abstract]) OR (decision latitude[Title/Abstract]) OR (decision authority[Title/Abstract]) OR (skill discretion[Title/Abstract]) OR (isostrain[Title/Abstract]) OR (iso-strain[Title/Abstract]) OR (support[Title/Abstract]) OR (Karasek[Title/Abstract])) OR ((effort*[Title/Abstract]) OR (reward*[Title/Abstract]) OR (imbalance*[Title/Abstract]) OR ("effort-reward imbalance"[Title/Abstract]) OR "effort-reward-imbalance"[Title/Abstract]) OR (overcommitment[Title/Abstract]) OR (Siegrist[Title/Abstract])) OR ((organization*[Title/Abstract]) OR (organisation*[Title/Abstract]) OR (justice[Title/Abstract]) OR (injustice[Title/Abstract])) OR ((job insecurity[Title/Abstract]) OR (job security[Title/Abstract]) OR (downsizing[Title/Abstract]) OR (organisational change[Title/Abstract]) OR (organizational change[Title/Abstract]) OR (organisational restructur*[Title/Abstract]) OR (organizational restructur*[Title/Abstract])) OR	

	((work time[Title/Abstract]) OR (worktime[Title/Abstract]) OR (working time[Title/Abstract]) OR (work hours[Title/Abstract]) OR (workhours[Title/Abstract]) OR (working hours[Title/Abstract]) OR (work load[Title/Abstract]) OR (workload[Title/Abstract]) OR (working load[Title/Abstract]) OR (overtime[Title/Abstract]) OR (overload[Title/Abstract]) OR (time pressure[Title/Abstract]) OR (deadline[Title/Abstract])) OR ((conflict*[Title/Abstract]) OR (violence[Title/Abstract]) OR (threat*[Title/Abstract]) OR (bully*[Title/Abstract]) OR (harassment[Title/Abstract]) OR (mobbing[Title/Abstract])) OR ((emotional demands[Title/Abstract]) OR (emotional strain[Title/Abstract]) OR (social capital[MeSH Terms]) OR (social capital[Title/Abstract]) OR (meaning*[Title/Abstract]) OR (resource*[Title/Abstract]) OR (person-related[Title/Abstract]) OR (caregivers[MeSH Terms]) OR (caregiver*[Title/Abstract])) OR (("shift work schedule"[MeSH Terms]) OR (shift*[Title/Abstract]))	
#1	DEPRESSION OG (ARBEJDSMÆSSIG STRESS ELLER ARTBEJDSRELATION)	7891
	(((("depression/classification"[MeSH Major Topic]) OR ("depression/diagnosis"[MeSH Major Topic]) OR ("depression/etiology"[MeSH Major Topic]) OR ("depression/prevention and kontrol"[MeSH Major Topic]) OR ("depression/psychology"[MeSH Major Topic]) OR ("depression/statistics and numerical data"[MeSH Major Topic]) OR ("depression/epidemiology"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/classification"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/diagnosis"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/epidemiology"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/etiology"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/prevention and kontrol"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/statistics and numerical data"[MeSH Major Topic]) OR ("depressive disorder/psychology"[MeSH Major Topic])) NOT ("stress disorders, post traumatic"[MeSH Major Topic])) AND (((depression[Title/Abstract]) OR (depressive[Title/Abstract]) OR (antidepress*[Title/Abstract]) OR (anti-depress*[Title/Abstract])) NOT ((posttraumatic[Title/Abstract]) OR (post-traumatic[Title/Abstract]) OR (postpartum[Title/Abstract]) OR (pregnancy[Title/Abstract]) OR (perinatal[Title/Abstract]) OR (maternal[Title/Abstract])))) AND (((("occupational stress/analysis"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/classification"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/complications"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/diagnosis"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/epidemiology"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/etiology"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/prevention and kontrol"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/psychology"[MeSH Terms]) OR ("occupational stress/statistics and numerical data"[MeSH Terms])) OR (("workplace/psychology"[MeSH Terms]) OR ("stress, psychological/adverse effects"[MeSH Terms]) OR ("stress, psychological/epidemiology"[MeSH Terms]) OR ("stress, psychological/psychology"[MeSH Terms]) OR ("work/adverse effects"[MeSH Terms]) OR ("work/psychology"[MeSH Terms]) OR ("occupations/adverse effects"[MeSH Terms]) OR ("occupations/psychology"[MeSH Terms]) OR ("occupations/epidemiology"[MeSH Terms]) OR (employment[MeSH Terms])	

	OR (work*[Title/Abstract]) OR (occupation*[Title/Abstract]) OR (job*[Title/Abstract]) OR (employment[Title/Abstract]))	
--	--	--

PsycNet 19.03.2019

(1,227 hits)

Søgning	Søgeord	Fundne items
	Depression OG (arbejdsmæssig stress ELLER arbejdsrelation) OG alle eksponeringer OG design aspekter (med filtre)	1227
	(((((((AnyField:(((Index Terms: (major depression)) OR (MeSH: (depressive disorder)) OR (MeSH: (depression)))) AND -((MeSH: (stress disorders, post traumatic)) OR (Index Terms: (posttraumatic stress disorder)))))) AND (((((title:(depression)) OR (title:(depressive)) OR (title:(antidepress*)) OR (title:(anti-depress*)) OR ((abstract:(depression)) OR (abstract:(depressive)) OR (abstract:(antidepress*)) OR (abstract:(anti-depress*))))) AND - (((title:(posttraumatic)) OR (title:(post-traumatic)) OR (title:(postpartum)) OR (title:(pregnancy)) OR (title:(perinatal)) OR (title:(maternal))) OR ((abstract:(posttraumatic)) AnyField:(OR) (abstract:(post-traumatic)) OR (abstract:(postpartum)) OR (abstract:(pregnancy)) AnyField:(OR) (abstract:(perinatal)) OR (abstract:(maternal)))))) AND (((MeSH:(occupational stress)) OR ((IndexTerms:(occupational stress)) OR ((MeSH:(workplace)) OR ((IndexTerms:(psychological stress)) OR ((MeSH:(psychological stress)) OR ((MeSH:(work)) OR ((MeSH:(occupations)) OR ((MeSH:(employment)) OR ((title:(work*)) OR ((abstract:(work*)) OR ((title:(occupation*)) OR ((abstract:(occupation*)) OR ((title:(job*)) OR ((abstract:(job*)) OR ((title:(employment)) OR ((abstract:(employment)))))) AND (((((title:(job strain)))) OR (((abstract:(job strain)))) OR (((title:(job-strain)))) OR (((abstract:(job-strain)))) OR (((title:(\"effort-reward imbalance\")))) OR (((abstract:(\"effort-reward imbalance\")))) OR (((title:(\"effort-reward-imbalance\")))) OR (((abstract:(\"effort-reward-imbalance\")))) OR (((title:(effort*)) OR ((abstract:(effort*)) OR ((title:(reward*)) OR ((abstract:(reward*)) OR ((title:(imbalance*)) OR ((abstract:(imbalance*)) OR ((title:(overcommitment)) OR ((abstract:(overcommitment)))) OR (((title:(Siegrist)))) OR (((abstract:(Siegrist)))) OR (((title:(organization*)) OR ((title:(organisation*)) OR ((abstract:(organization*)) OR ((abstract:(organisation*)) OR ((title:(justice)) OR ((title:(injustice)) OR ((abstract:(justice)) OR ((abstract:(injustice)) OR (((title:(\"job insecurity\")) OR ((title:(\"job security\")))) OR ((abstract:(\"job insecurity\")) OR ((abstract:(\"job security\")))) OR (((title:(downsizing)) OR ((abstract:(downsizing)))) OR (((title:(\"worktime\")) OR ((title:(worktime)) OR ((title:(\"working time\")) OR ((title:(workhours)) OR ((title:(\"working hours\")) OR ((title:(\"work load\")) OR ((title:(workload)))) OR (((abstract:(\"worktime\")) OR ((abstract:(worktime)) OR	

	((abstract:("working time"))) OR ((abstract:(workhours))) OR ((abstract:("working hours"))) OR ((abstract:("work load"))) OR ((abstract:(workload))) OR (((title:(overtime))) OR ((title:(overload))) OR ((title:("time pressure"))) OR ((title:(deadline)))) OR (((abstract:(overtime))) OR ((abstract:(overload))) OR ((abstract:("time pressure"))) OR ((abstract:(deadline)))) OR (((title:(conflict*))) OR ((title:(violence))) OR ((title:(threat*))) OR ((title:(bully*))) OR ((title:(harassment))) OR ((title:(mobbing))) OR (((abstract:(conflict*))) OR ((abstract:(violence))) OR ((abstract:(threat*))) OR ((abstract:(bully*))) OR ((abstract:(harassment))) OR ((abstract:(mobbing)))) OR (((title:(emotional demands))) OR ((title:("emotional strain"))) OR ((title:("social capital"))) OR (((abstract:(emotional demands))) OR ((abstract:("emotional strain"))) OR ((abstract:("social capital")))) OR (((title:(meaning*))) OR ((title:(resource*))) OR ((title:("person-related")))) OR (((abstract:(meaning*))) OR ((abstract:(resource*))) OR ((abstract:("person-related")))) OR (((title:(caregiver*))) OR (((abstract:(caregiver*))) OR ((title:(shift*))) OR ((abstract:(shift*))) OR (((IndexTerms:("social capital")))))))) AND (((MeSH: (cohort studies))) OR ((title: (cohort))) OR((abstract: (cohort))) OR ((MeSH: (prospective studies))) OR ((Index Terms: (prospective studies))) OR ((title: (prospective))) OR ((abstract: (prospective))) OR((MeSH: (longitudinal studies))) OR ((Index Terms: (longitudinal studies))) OR((title: (longitudinal))) OR ((abstract: (longitudinal))) OR ((MeSH: (cross over studies))) OR ((MeSH: (kontrolled clinical trials)))) OR (((MeSH: (cross sectional studies))) OR ((MeSH: (case-control studies))) OR ((title: ("cross sectional"))) OR(title: ("cross-sectional"))) OR ((abstract: ("cross sectional")) OR (abstract: ("cross-sectional"))) OR ((title: ("case-control")) OR (title: ("case kontrol"))) OR ((abstract: ("case-control")) OR (abstract: ("case kontrol"))) OR ((title: ("case-referent")) OR(title: ("case referent"))) OR ((abstract: ("case-referent")) OR (abstract: ("case referent"))) OR ((MeSH: (surveys)) AND (MeSH: (questionnaires))) OR ((title: (survey))) OR ((abstract: (survey))) OR ((title: ("case-crossover")) OR (title: ("case crossover"))) OR ((abstract: ("case-crossover")) OR (abstract: ("case crossover")))OR ((title: ("case-only"))) OR ((abstract: ("case-only"))) OR ((title: (intervention)))OR ((abstract: (intervention)))) AND Any Field: "Peer Reviewed Journal" AND Population Group: Human AND Age Group: Adulthood (18 yrs & older) AND Year: 1980 To 2019	
--	--	--

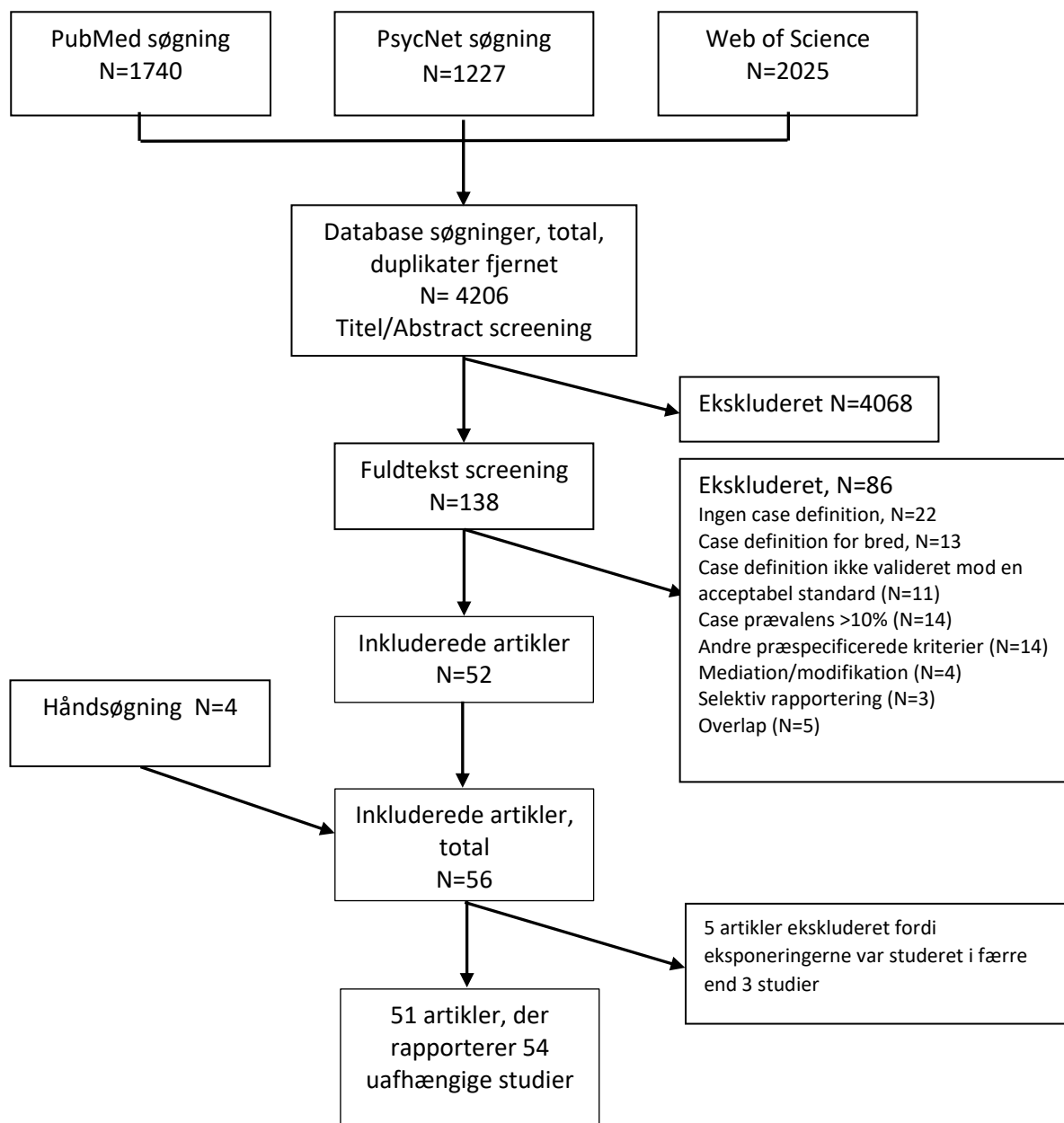
**Web of Science Core Collection 21.03.2019,
(2,025 hits)**

# 26	(#21 AND #20) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Refined by: WEB OF SCIENCE CATEGORIES: (PUBLIC ENVIRONMENTAL OCCUPATIONAL HEALTH) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1980-2019</i>	2,025
# 25	(#21 AND #20) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1980-2019</i>	10,078
# 24	#21 AND #20 Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE) AND LANGUAGES: (ENGLISH) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	10,078
# 23	#21 AND #20 Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	10,475
# 22	#21 AND #20 DEPRESSION AND EXPOSURES AND DESIGN ASPECTS <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	11,501
# 21	#19 AND #10 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	23,793
# 20	TOPIC: (cohort) OR TOPIC: ("kontrolled clinical trial") OR TOPIC: (prospective) OR TOPIC: (longitudinal) OR TOPIC: ("cross-sectional") OR TOPIC: ("cross sectional") OR TOPIC: ("case-control") OR TOPIC: ("case kontrol") OR TOPIC: ("case-referent") OR TOPIC: ("case referent") OR TOPIC: (survey) OR TOPIC: ("case-crossover") OR TOPIC: ("case crossover") OR TOPIC: ("case-only") OR TOPIC: (intervention) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019 DESIGN ASPECTS</i>	3,092,569
# 19	#18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 EXPOSURES <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	9,364,301
# 18	TOPIC: (shift*) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	796,947
# 17	TOPIC: ("emotional demands") OR TOPIC: ("emotional strain") OR TOPIC: ("social capital") OR TITLE: (meaning*) OR TOPIC: (resource*) OR TOPIC: ("person-related") OR TOPIC: (caregiver*) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	777,059
# 16	TOPIC: (conflict*) OR TOPIC: (violence) OR TOPIC: (threat*) OR TOPIC: (bully*) OR TOPIC: (harassment) OR TOPIC: (mobbing) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	614,189

# 15	TOPIC: ("work time") OR TOPIC: (worktime) OR TOPIC: ("working time") OR TOPIC: ("work hours") OR TOPIC: (workhours) OR TOPIC: ("working hours") OR TOPIC: ("work load") OR TOPIC: (workload) OR TOPIC: ("working load") OR TOPIC: (overtime) OR TOPIC: (overload) OR TOPIC: ("time pressure") OR TOPIC: (deadline) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	120,380
# 14	TOPIC: ("job insecurity") OR TOPIC: ("job security") OR TOPIC: (downsizing) OR TOPIC: ("organizational change") OR TOPIC: ("organisational change") OR TOPIC: (organizational restructur*) OR TOPIC: (organisational restructur*) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	16,059
# 13	TOPIC: (organization*) OR TOPIC: (organisation*) OR TOPIC: (justice) OR TOPIC: (injustice) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	779,452
# 12	TOPIC: (effort*) OR TOPIC: (reward*) OR TOPIC: (imbalance*) OR TOPIC: ("effort-reward imbalance") OR TOPIC: ("effort-reward-imbalance") OR TOPIC: (overcommitment) OR TOPIC: (Siegrist) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	633,810
# 11	TOPIC: ("job strain") OR TOPIC: ("job-strain") OR TOPIC: (demand*) OR TOPIC: (kontrol) OR TOPIC: ("decision latitude") OR TOPIC: ("decision authority") OR TOPIC: ("Skill discretion") OR TOPIC: (isostrain) OR TOPIC: ("iso-strain") OR TOPIC: (support) OR TOPIC: (Karasek) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	6,877,466
# 10	#9 AND #8 DEPRESSION AND WORK-RELATEDNESS NOT (PTSD OR PREGNANCY) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	40,941
# 9	#4 NOT #7 DEPRESSION NOT (PTSD OR PREGNANCY) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	464,481
# 8	TOPIC: (work*) OR TOPIC: (occupation*) OR TOPIC: (job*) OR TOPIC: (employment) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	3,143,575
# 7	#6 OR #5 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	717,959
# 6	TOPIC: (postpartum) OR TOPIC: (pregnancy OR pregnant) OR TOPIC: (perinatal) OR TOPIC: (maternal) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	646,835
# 5	TOPIC: (post-traumatic) OR TOPIC: (posttraumatic) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	73,272
# 4	#3 OR #2 OR #1 DEPRESSION <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	508,689
# 3	TOPIC: (anti-depress*) OR TOPIC: (antidepress*) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	74,712
# 2	TOPIC: (depressive) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	126,988
# 1	TOPIC: (depression) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=1900-2019</i>	426,983

Appendix 2. Flowdiagram og udvælgelse af studier

Dette appendix inkluderer et flowdiagram af litteratursøgningen og information om årsager til eksklusioner af studier udvalgt til fuld-tekstlæsning. Nogle studier kunne have været ekskluderet af mere end en enkelt grund. Vi angiver ekskluderede studier efter årsag til eksklusion og efter første forfatter.



Flowdiagram for litteratursøgning

Ekskluderede studier, efter eksklusionsbegrundelse

1. Ingen case definition

Toogtyve studier blev ekskluderet fordi der ikke var nogen case definition for en depressive lidelse (126, 143-163).

2. Case definition for bred

Tretten studier blev ekskluderet fordi case definitionen inkluderede cases med mindre grader af depressionssymptomer end det krævede (fx minor depression), blandede diagnose (fx major depression og angstlidelser) og uspecifikke case definitioner (fx psykisk utilpashed, behandling med psykoaktive lægemidler) (79, 164-175).

Vi accepterede affective lidelser (ICD F30-F39) eller undergrupper heraf som kombineret udfald fordi depressive episoder udgør en stor majoritet af diagnoser i denne diagnostiske gruppe (29). Dette var en post hoc beslutning og blev anvendt på 4 studier (70, 98, 117, 118).

3. Case definition ikke valideret mod en acceptabel standard

Elleve studier blev ekskluderet fordi deres mål for depression ikke var valideret mod en acceptabel standard metode (semi-struktureret interview) til diagnosticering af depressive episoder

Syv studier brugte Symptom Check List Core Depression (SCL-CD6) spørgeskema-metoden til at definere depressions-cases (127, 176-181).

Et studie brugte General Well-being Schedule, subscale of depression (182).

Et studie brugte et enkelt ikke-standard spørgsmål og WHO Health and Work Performance Questionnaire (HPQ) til at definere depression (183).

Et studie brugte et enkelt ikke-standard spørgsmål (ja/nej) til at definere depression (184).

Et studie brugte Spielberger's State-Trait Depression Scales (185).

4. Case prævalens over 10% eller uoplyst

Vi ekskluderede 14 studier af uselekterede arbejdende populationer med en baseline prævalens af depression over 10%, fordi en så høj prævalens i en uselekteret arbejdende population er usandsynlig (se Introduktionen). Hvis baseline prævalensen ikke var angivet brugte vi follow-up prævalensen. Nogle karakteristika for disse studier er vist i Tabel A2.1.

5. Andre studier, der ikke opfyldte prædefinerede inklusionskriterier

Vi ekskluderede 14 andre studier der ikke opfyldte inklusionskriterierne.

Tre studier blev ekskluderet fordi eksponeringerne ikke var inkluderet som eksponeringer i dette review (social kapital, men ikke arbejdsrelateret (186), weekend arbejde (187), ingen relevant eksponeringsangivelse (188)).

To studier blev ekskluderet fordi udfaldet ikke var inkluderet i dette review (sygefravær (189) og sundhedsforsikrings-krav (190)).

Syv studier blev ekskluderet fordi de var tværsnits-studier med andre eksponeringer end skifteholdsarbejde og arbejdstimer ((46, 191-196).

Et studie blev ekskluderet fordi risikoestimerne ikke var angivet med konfidensgrænser eller information, der tillod beregning af sådanne grænser (197).

Et interventions-studie blev ekskluderet fordi interventionen sigtede mod at forbedre den individuelle tilpasning til arbejdsmæssig stress og ikke til at reducere arbejdsmæssig stress (198).

Table A2.1. Studier ekskluderet fra dette review som følge af høj baseline prævalens (%) af depressions-mål. Prævalens anført i parentes er beregnet eller estimeret på basis af tilgængelig information eller tværsnits data hvis ikke eksplicit rapporteret ved baseline. M=mænd, K=kvinder.

Første forfatter Årstal Reference	Diagnostisk instrument	Afskæringsværdi	Population	Prævalens
Ahola 2007 (199)	BDI SF form 13	5+	Tandlæger	27%
Amagasa 2012 (200)	CES-D 20	16+	Kontor arbejdere	Ikke angivet, sandsynligvis >10% ¹
Clays 2007 (201)	CES-D SF 11	80th percentil (score ≥19)	Midaldrende beskæftigede	25%
Griffin 2002 (202)	GHQ30, 4 items on depression	Øvre kvartil	Embedsmænd	(25%) ²
Godin 2005 (203)	SCL-90, 16 items	Øvre kvartil	Ansatte i fire virksomheder	(25%) ²
Kato 2014 (204)	CES-D 20	16+	Ansatte i to virksomheder	24%
Kim 2017 (205)	CES-D 11	16+ (justeret til CES-D 20)	Beskæftigede i den generelle befolkning	(11%) ³
Kim and Kim 2018 (206)	BDI II	20+	Bilsalgs ansatte	16%
Meneton 2017 (207)	CES_D 20	M:17, K:23	Ansatte i en stor virksomhed	24%
Nakata 2011 (208)	CES_D 20	16+ and 25+	Fuldtids ansatte	16+: 31%, 25+: 12%
Netterstrom 2010 (209)	MDI	20	Embedsmænd	(12 %) ⁴
Niedhammer 1998 (210)	CES-D 20	M:17, K:23	Ansatte i en stor virksomhed	(M: 25%, K: 28%) ⁵
Tomioka 2011 (211)	CES_D 20	16+	Læger	Total: 28%
Virtanen 2015 (212)	CES-D 20	16+	Embedsmænd	14%

¹ Prævalens af CES-D 20 score 16+ blandt ansatte i 20 tilfældigt udvalgte virksomheder i Japan var 45%. (213). Alle andre studier i dette review fraset ét havde prævalenser > 10%.

² I følge kvartil afskæringsniveau.

³ I følge information om formodede successive eksklusioner (414/3790), side 664.

⁴ I følge information om formodede successive eksklusioner (82/685), side 446.

⁵ Et-års opfølgingsprævalens, ingen information ved baseline. Materialet overlapper Meneton et al. 2017.

6. Studier om effekt mediering og effekt modifikation

Vi ekskluderede fire studier hvis formål var at undersøge om sammenhængen mellem en eksponering og et mål for depression var medieret (214, 215) eller modificeret af en tredje faktor (216, 217). Vi har vurderet, at sådanne studier sjældent udføres eller publiceres, hvis eksponering og udfald ikke hænger sammen, når den tredje faktor ikke er tilstede. Hovedsammenhængen mellem eksponering og udfald kan derfor anses som et selekteret resultat, som kan medføre inflation i den samlede sammenhæng i et review af hovedeffekter. Beslutningen om at ekskludere disse studier blev taget under selektionsprocessen. To andre studier undersøgte om der var effekt-modifikation af køn (Wege et al. 2018 (116)) og job-gruppe (Rugulies et al. 2013 (51)). Disse studier er ikke ekskluderede fordi vi fandt at de ekstra modifikations-analyser var naturlige i fortsættelse af analyserne af hovedeffekter.

7. *Selektiv rapportering*

Vi ekskluderede tre studier på grund af selektiv rapportering (218-220). I studiet af Siegrist et al. 2012 (218) om sammenhængen mellem depression med job strain variabler og anstrengelse-belønnings-ubalance anfører forfatterne: "Med hensyn til job strain modellen, var målingerne begrænset til kontrol dimensionen. Denne beslutning var baseret på evidens for at den prædiktive styrke af kontrol var større end styrken af krav i flere studier", suppleret med en reference til en international rapport om resultater for understudier til det pågældende studie. Begrundelsen for at ekskludere krav fra studiet indikerer en forudgående viden om positive sammenhænge mellem depression og kontrol og anstrengelse-belønnings-ubalance. Vi ekskluderede derfor dette studie. De to øvrige studier var baseret på det samme materiale. Beslutningen om at ekskludere disse studier blev taget under selektionsprocessen.

8. *Overlappende studier*

Vi ekskluderede fem studier fordi deres materiale, eksponering og udfaldsvariable var delvist overlappende med andre studier og ikke indeholdt yderligere informationer af relevans for dette review.

Ét studie af Oksanen et al. (221) blev ekskluderet på grund af overlap med et studie af Kouvonen et al. (73); ét studie af Sinokki et al. 2009 (222) blev ekskluderet på grund af overlap med et andet studie af Sinokki et al. (103); ét studie af Virtanen et al. 2011 (223) blev ekskluderet på grund af overlap med et andet studie af Virtanen et al. (111); ét studie af Wang et al. 2011 (224) blev ekskluderet på grund af overlap med et studie af Shields 2006 (102) (see below); ét studie af Stoetzer et al. 2009 (225) blev ekskluderet på grund af overlap med et studie af Fandino-Losada et al. 2013 (84).

Vi ekskluderede ikke overlappende studier, hvis de hver især bidrog med forskellig relevant information. I givet fald valgte vi de resultater, der efter vores vurdering gav de mest pålidelige informationer om sammenhængen mellem eksponering og mål for depression.

Studier om mobning

Vi inkluderede overlappende studier om mobning (21, 67, 87) fordi eksponeringsvariablerne i de tre studier var forskellige (mobning på arbejdsenheds-niveau (87) eller individuelt niveau (21, 67), mobning baseret på en generel definition af mobning (21, 87) eller ved bestemte aspekter, der ligner mobning (67).

Studier fra Canadian National Population Health Survey (CNHPS)

Vi inkluderede seks delvist overlappende studier fra den longitudinelle del af Canadian National Population Health Survey (CNHPS) (72, 102, 104, 112, 113, 224). CNHPS har haft syv undersøgelsesrunder (cyklus 1: 1994/1995, Cyklus 2: 1996/97, Cyklus 3: 1998/1999, Cyklus 4: 2000/01, Cyklus 5: 2002/3, Cyklus 6: 2004/5, Cyklus 7: 2006/07). Eksponeringen blev vurderet ved et forkortet job strain spørgeskema (JCQ 12) i cyklus 1, 4, 5 and 6). Depression indenfor de sidste 12 måneder blev vurderet ud fra CIDI-SFMD i alle cyklus'er.

To studier undersøgte effekten af støtte (102, 112). Vi brugte resultaterne fra Shields et al. 2006 (102) fordi støtte var specificeret som støtte fra kolleger og overordnede og for mænd og kvinder separat.

Tre studier undersøgte effekter af job strain på depression (72, 102, 224). Et studie rapporterede to-års incidensen fra cyklus 1 til cyklus 2 (72). Et studie rapporterede for to sammenlagte baseline til follow-up cyklus'er (cyklus 1 til 2 and cyklus 4 til 5) (102). Et studie rapporterede om baseline job strain for cyklus 4 og incident depression i cyklus 5, 6 and 7 (224). I alle tre studier blev der justeret for et stort antal potentielle konfunderere. Resultaterne for relationen mellem job strain og depression var lidt forskellig for de tre studier (Tabel A2.2). Ingen af de to sidste studier refererede til nogen af de tidligere studier og diskuterede ikke de forskellige resultater. Vi valgte at bruge studiet af Shields et al. (2006) (102) fordi det indeholdt flere observationer end det første studie af Shields fra 1999 (72) og havde en kortere tidsperiode mellem eksponering og udfald sammenlignet med studiet af Wang et al. (2011) (224).

Tabel A2.2 Sammenhæng mellem job strain ved baseline og depression ved follow-up (CIDI-SFMD) i tre overlappende studier fra det longitudinale Canadian National Population Health Survey (CNHPS). Odds Ratio (OR) og 95% sikkerhedsgrænser (SG)

Association	Køn	Shields 1999 (72) OR (95% SG) ¹	Shields 2006 (102) OR (95% SG) ²	Wang et al. 2011 (224) OR (95% SG) ³
Ujusteret (rå)	Mænd	Ikke angivet	3.3 (1.9-5.8)	Ikke angivet
	Kvinder	Ikke angivet	2.0 (1.3-3.0)	Ikke angivet
Justeret	Mænd	3.3 (1.3-8.5)	2.9 (1.5-5.4)	1.34 (0.87-2.06)
	Kvinder	2.1 (1.1-4.0)	1.2 (0.8-1.9)	1.54 (1.17-2.03)

¹job strain ratio øvre kvartil (>1.18) versus de tre nedre kvartiler.

²job strain ratio høj (>1.2) versus lav (<0.8)

³job strain ratio >1.0 versus ≤1.0

To CNPHS studier om effekter af stabile og ændrede eksponeringer havde et ensartet design og overlappende materiale (Shields 2006 (102) and Wang et al. 2009 (113)). Vi rapporterer kun resultaterne fra det sidste studie (113).

Studier fra den canadiske Alberta kohorte.

Et 1-års follow-up studie af Wang et al., 2012 (114) overlappede med et andet studie baseret på samme materiale med fire årlige follow-up undersøgelser (Nigatu et al 2018 (96)). Vi har brugt resultaterne for støtte og job-usikkerhed fra Wang et al., 2012 (114), fordi de ikke blev rapporteret i studiet af Nigatu et al. (96), og resultaterne for job strain og anstrengelse-belønnings-ubalance fra studiet af Nigatu et al. (96) fordi der var flere follow-up runder.

Studier fra den danske DWECS kohorte

Brug af antidepressiv medicin i relation til emotionelle krav blev af rapporteret af Madsen et al. (2010) (94) for DWECS 2000, og af Hanson et al. (2013) (80) i et kombineret studie af den svenske SLOSH kohorte og DWECS 2005 kohorte. Vi brugte kun DWECS-resultater om emotionelle krav fra DWECS 2005 kohorten.

Studier fra Whitehall II kohorten

Virtanen et al (2012) (111) rapporterede sammenhænge mellem job strain (kvadrant analyse), social støtte og arbejdstimer målt i 1991-1993 (fase 3) og depression (UM-CIDI) i 1997-1999 (fase 5) justeret for alder og køn. Stansfeld et al. (2012) (26) rapporterede om sammenhænge mellem job strain (differens analyse) og social støtte målt 1988-1993 (fase 1, 2 og 3) og depression (UM-CIDI) in 1997-1999 (fase 5), justeret for et stort antal potentielle konfoundere, herunder justering for psykologisk stress (GHQ-30) ved baseline. Vi har derfor brugt resultater for job strain og social støtte fra studiet af Stansfeld et al. (2012) (26) og ikke fra studiet af Virtanen et al (2012) (111).

Studiet af Virtanen et al (2012) (111) rapporterede resultater af job strain kvadranterne "aktive jobs" (høje krav uden samtidigt lav kontrol) og af "passive jobs" (lav kontrol uden samtidigt høje krav), justeret for alder og køn. Disse resultater afspejler den gensidigt justerede effekt af høje krav og lav kontrol (median dikotomisering), hvis der ikke er interaktion. Vi har inkluderet disse resultater, da de ikke er af rapporteret andre steder. Fra dette studie har vi også inkluderet effekter af arbejdstimer.

Det skal bemærkes at resultaterne for job strain var meget forskelligt for de to Whitehall studier. I studiet af Stansfeld et al. (2012) (26) var job strain (øverste tertil af differensen mellem krav og kontrol sammenlignet med den laveste tertil) i fase 3 associeret med depression i fase 5 med en OR=1.96 (95% CI:

1.28 -3.00), justeret for alder og køn (Tabel 2 i studiet). I studiet af Virtanen et al. (111) var kvadranten 'high strain' i fase 3 associeret til UM-CIDI depression i fase 5 med en OR=1.04 (95% CI: 0.46-2.39), justeret for alder og køn (Tabel 1 studiet).

Ekskluderede studier, efter forfatter

Tabel A2.3 viser årsager til eksklusioner (n=86) ordnet alfabetisk efter førsteforfatter. Eksklusionskategori refererer til ovenstående overskrifter (nummereret 1 til 8).

Table A2.3 Liste af studier ekskluderet efter fuld-tekst læsning (n=86). Årsager til eksklusion. Sorteret efter førsteforfatter. Eksklusions-kategori, se tekst.

	Førsteforfatter, år	Eksklusions-kategori	Årsag til eksklusion
1	Ahlin, 2018(177)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
2	Ahlin, 2018(176)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
3	Ahola, 2007(199)	4	Case prævalens over 10%
4	Ahola, 2012(198)	5	Interventionsstudie mhp at øge coping kapacitet
5	Airila, 2014(164)	2	Case definition for bred
6	Albrecht, 2017(178)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
7	Alterman, 2008(191)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer
8	Amagasa, 2012(200)	4	Case prævalens over 10%
9	Amagasa, 2013(182)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
10	Andrea, 2009(165)	2	Case definition for bred
11	Andreeva, 2015(179)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
12	Andreeva, 2017(180)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
13	Barrech, 2017(143)	1	Ingen case definition
14	Berthelsen, 2015(166)	2	Case definition for bred
15	Brenner, 2014(181)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
16	Burns, 2016(167)	2	Case definition for bred
17	Butterworth, 2016(168)	2	Case definition for bred
18	(201)	4	Case prævalens over 10%
19	de Lange, 2002(144)	1	Ingen case definition
20	DeSanto Iennaco, 2010 (190)	5	Udfald: dækning af sygdomsbetingede udgifter
21	Dragano, 2008(192)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer
22	Dragano, 2011(219)	7	Selektiv rapportering
23	Driesen, 2011(183)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
24	Einarsen, 2015(169)	2	Case definition for bred
25	Emdad, 2013(170)	2	Case definition for bred
26	Ferrie, 2005(145)	1	Ingen case definition
27	Fujiwara, 2008(186)	5	Ingen relevant eksponering
28	Geiger-Brown, 2007(171)	2	Case definition for bred
29	Godin, 2005(203)	4	Case prævalens over 10%
30	Godin, 2009(189)	5	Udfald: sygefravær

31	Greenglass, 2001(146)	1	Ingen case definition
32	Griffin, 2002(202)	4	Case prævalens over 10%
33	Hanson, 2015(127)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
34	Ibrahim, 2009(197)	5	Risikoestimer uden sikkerhedsgrænser
35	Idris, 2014(147)	1	Ingen case definition
36	Kato, 2014(204)	4	Case prævalens over 10%
37	Kim, 2013(184)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
38	Kim, 2017(205)	4	Case prævalens over 10%
39	Kim, 2018(206)	4	Case prævalens over 10%
40	Kivimaki, 2007(79)	2	Case definition for bred
41	Lamy, 2013(148)	1	Ingen case definition
42	Lee, 2015(187)	5	Ingen relevant eksponering
43	Lee, 2016 (149)	1	Ingen case definition
44	Lunau, 2013(220)	7	Selektiv rapportering
45	Lunau, 2018(217)	6	Studieformålet var at undersøge effekt modifikation
46	Madsen, 2014(216)	6	Studieformålet var at undersøge effekt modifikation
47	Magnusson Hanson (150)	1	Ingen case definition
48	Magnusson Hanson, 2016(214)	6	Studieformålet var at undersøge effekt mediation
49	Magnusson Hanson, 2017(215)	6	Studieformålet var at undersøge effekt mediation
50	Mausner-Dorsch, 2000(193)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer
51	Melchior, 2007(194)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer
52	Meneton, 2017(207)	4	Case prævalens over 10%
53	Mezuk, 2011(195)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer
54	Moore, 2004(151)	1	Ingen case definition
55	Muntaner, 2006(152)	1	Ingen case definition
56	Nakao, 2006(196)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer
57	Nakata, 2011(208)	4	Case prævalens over 10%
58	Netterstrom, 2010(209)	4	Case prævalens over 10%
59	Niedhammer, 1998(210)	4	Case prævalens over 10%
60	Nyberg, 2017(153)	1	Ingen case definition
61	Nyberg, 2018(172)	2	Case definition for bred
62	Oksanen, 2010(221)	8	Overlap med Kouvonen et al. 2008 (73)
63	Paterniti, 2002(154)	1	Ingen case definition
64	Peter, 2016(155)	1	Ingen case definition
65	Sen, 2010(188)	5	Ingen relevant eksponering
66	Shirangi, 2013(156)	1	Ingen case definition
67	Siegrist, 2012(218)	7	Selektiv rapportering
68	Sinokki, 2009(222)	8	Overlap med Sinokki et al. 2009 (222)
69	Stansfeld, 2003(173)	2	Case definition for bred
70	Stansfeld, 2008(46)	5	Tværsnit, eksponering ikke skifteholdsarbejde eller arbejdstimer

71	Stoetzer, 2009(225)	8	Overlap med FandinoLosada et al. 2013 (84)
72	Takahashi, 2012(157)	1	Ingen case definition
73	Taris, 1999(126)	1	Ingen case definition
74	Theorell, 2014(158)	1	Ingen case definition
75	Tomioka, 2011(211)	4	Case prævalens over 10%
76	Tornroos, 2015(159)	1	Ingen case definition
77	Uchida, 2018(160)	1	Ingen case definition
78	Virtanen, 2008(175)	2	Case definition for bred
79	Virtanen, 2011(223)	8	Overlap med Virtanen et al. 2012 (111)
80	Virtanen, 2015(212)	4	Case prævalens over 10%
81	Waldenstrom, 2008(174)	2	Case definition for bred
82	Wang, 2011(224)	8	Overlap with Shields et al. 2006 (102)
83	Weigl, 2012(185)	3	Case definition ikke valideret mod acceptabel standard
84	Woodward, 1999(161)	1	Ingen case definition
85	Waage, 2014(162)	1	Ingen case definition
86	Özdemir, 2013(163)	1	Ingen case definition

Appendix 3. Studie beskrivelse, tabeller

Tabel A3.1 Supplerende karakteristika for inkluderede studier

Tabel A3.2 Karakteristika for 54 studier (51 originale publikationer) som er inkluderet i dette review

Tabel A3.3 Kontrol for effekter af potentielle konfoundere

Tabel A3.1 Supplerende karakteristika for inkluderede studier	
Kildepopulation	N
Beskæftigede i den generelle befolkning	30
Offentligt ansatte	10
Hospitals ansatte	5
Fagforeningsmedlemmer	4
Privat ansatte	3
Ældrepleje ansatte	1
Sammensat befolkning	1
Studiepopulation, lande	N
Denmark	20
Finland	9
Canada	8
USA	3
Tyskland, Norge, Sverige, UK, hver 2 studier	8
Frankrig, Italien, Japan, Korea, Holland, hver 1 studie	5
Flere lande	1
Publikations år	N
1999-2009	19
2010-2014	21
2015-2018	14
Follow-up år (kohorte studier)	N
1 - <2 år	5
2 år	13
>2 - 4 år	16
>4 år	10
Variabelt, 11 og 15 år	3

Tabel A3.1 (fortsat)	
Follow-up runder (kohorte studier)	N
1 gang	30
2-3 gange	5
4-6 gange	2
Trinløs follow-up (f.eks. brug af antidepressiva, hospitalsregister data)	10
Deltagere, kohorte studier	N
1365 - <5000	30
5000 - < 10000	11
10000 – 27461	6
Deltagere, tværsnitsstudier	
1385 - <5000	1
5000 - < 10000	2
10000 – 11450	2
Deltagere, nestede case-kontrol studier	
Cases: 14166) /kontroller: 58.060 i hver af to studier (samme materiale)	2
Deltagelse (%)	N
≥80%	19
≥60-80%	27
≥40-60%	2
<40	1
No information	5
Køn (procent mænd)	N
0-39	19
40-59	28
60-78	6
No information	1
Aldersfordeling	N
Kan ikke sammenfattes på grund af heterogen rapportering (beskæftigede voksne, 18-75 år)	

Tabel A3.1 (fortsat). Baseline prævalens af udfald (%)				
Prævalens-periode	N	Median	Minimum	Maksimum
0 til 9 måneder	18	2.7	1.3	8.7
12 måneder	8	3.9	2.5	9.1
1 til 6 år	9	4.9	2.3	10.5
Mange år eller livstid	11	8.0	2.6	18.0
Lande forskelle (0 til livstid)	1	0.6	-	-
Ikke angivet (5) eller ikke relevant (2)	7	-	-	-

Tabel A3.2 Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review

(ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Bonde 2009 (78) Region Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	4/1	13335	21	16-71	≥60-80	Krav Kontrol Job-strain Støtte	Arbejdsheden gennemsnit	AD-behandling
Bonde 2009 (78) Kommune Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	4/1	4815	23	17-67	≥60-80	Indflydelse Udviklingsmulighed Arbejdsbyrde	Arbejdsheden gennemsnit	AD-behandling
Bonde 2016 (21) PRISME/WBH Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	4/2	7502	26	42% >45 år	≥60-80	Mobning	Selv-rapport, perciperet	SCAN og MDI
Dembe 2016 (81) NLSY79 USA	Personer i beskæftigelse	Tværsnit	-	7492	51	46-51	NA	Arbejdstimer	Selv-rapport	Læge-diagnose, selv-rapport
Dement 2014 (82) DHSS USA	Hospitals ansatte	Kohorte	6/1	9884	21	<30-60+	≥80	Vold/trusler	Anmeldte skader, register data	AD-behandling
d'Errico 2011 (83) CGIL Italien	Fagforenings- medlemmer	Kohorte	6/1	2046	51	15-45+	≥40-60	Krav Kontrol Job strain Arbejdstimer Skifteholdsarbejde	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Fandino-Losada 2013 (84) PART Sverige	Personer i beskæftigelse	Kohorte	3/1	4427	45	20-64	≥80	Krav Kontrol Job strain	Selv-rapport, perciperet	MDI-algoritme
Grynderup 2012 (85) PRISME(96) Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	2/1	3046	21	<35-55+	≥60-80	Krav Kontrol Job strain	Arbejdsheden gennemsnit	SCAN
Grynderup 2013 (86) PRISME Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	2/1	3047	21	<35-55+	≥60-80	Procesmæssig og relationel retfærdighed	Arbejdsheden gennemsnit	SCAN

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Gullander 2014 (87) PRISME/WBH Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	4/2	5198	25	ir	≥60-80	Mobning	Arbejdsheden gennemsnit	SCAN og MDI
Hall 2018 (88) NSWHN Canada	Sygeplejerske r	Tværsnit	-	11450	5	<35-55+	≥80	Natarbejde, Skifteholdsarbejde	Selv-rapport	CIDI-SFMD
Hannerz 2016 (89) (COPSOQ/DANES/ DWECS) Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2-5/1	19259	55	21-59	≥60-80	Arbejdstimer	Selv-rapport	AD-behandling
Hanson 2013 (80) SHLOSH Sverige	Personer i beskæftigelse	Kohorte	1/1	3661	49	20-59	≥60-80	Krav Indflydelse Udviklingsmulighed Emotionelle krav	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Hanson 2013 (80) DWECS Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	1/1	6418	50	20-59	≥60-80	Krav Indflydelse Udviklingsmulighed Emotionelle krav	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Hogh 2016 (67) WBH Danmark	Firma ansatte	Kohorte	2/2	1455	30	47 (9.4)	≥40-60	Mobning (negativ adfærd, chikane, isolation, intimidering)	Selv-rapport, perciperet	SCAN og MDI
Joensuu 2010 (70) Still Working Study Finland	Ansatte i skovbrug	Kohorte	15/kont	13868	77	<35-65	≥60-80	Indflydelse Udviklingsmulighed Støtte, kollega Støtte, leder	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, hospital data ¹
Kim 2016 (90) KOWEPS Korea	Personer i beskæftigelse	Kohorte	4/3	2733	64	20-59	?	Arbejdstimer	Selv-rapport	CES-D 11 (≥16)

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Kivimaki 2003 (91) Hospital personnel study Finland	Hospitals ansatte	Kohorte	2/1	5432	11	18-63	≥60-80	Mobning	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Selv-rapport
Kivimaki 2007 (92) Ten town study Finland	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2-4/1	15995	11	19-62	≥60-80	Anstrengelse- belønnings- ubalance Procesmæssig og relationel retfærdighed	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Selv-rapport
Kivimaki 2007 (92) Hospital personnel study Finland	Hospitals ansatte	Kohorte	2-4/1	4445	22	20-60	≥60-80	Anstrengelse- belønnings- ubalance Procesmæssig og relationel retfærdighed	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Selv-rapport
Kleppa 2008 (71)* HUSK Norge	Personer i beskæftigelse	Tværsnit	-	10442	59	40-45	≥60-80	Arbejdstimer Natarbejde Skifteholdsarbejde	Selv-rapport	HADS-D (≥8)
Laaksonen 2012 (93) (City of Helsinki study) Finland	Offentligt ansatte	Kohorte	5/1	5786	78	40-60	≥60-80	Krav Kontrol, Støtte, Arbejdstimer Skifteholdsarbejde	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Madsen 2010 (94) DWECS Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	5/1	4958	52	40 (ir)	≥60-80	Vold/trusler	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Madsen 2017 (58) IPD-Work Flere lande	Blandet population	Kohorte	Variabel/k ont	27461	41	43 (9.6)	≥80	Job strain	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Hospital data

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Niedhammer 2015 (25) SIP Frankrig	Personer i beskæftigelse	Kohorte	4/1	4717	51	20-74	≥60-80	Krav Kontrol Støtte Belønning Emotionelle krav Job usikkerhed Arbejdstimer Natarbejde Skifteholdsarbejde	Selv-rapport, perciperet Selv-rapport	MINI
Nielsen 2016 (95) DWECS-2000 Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	5/kont	4541	52	40 (10)	≥80	Anstrengelse- belønnings- ubalance	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Nigatu 2018 (96) (Alberta Kohorte study) Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	4/3	4200	45	45 (10)	≥60-80	Job strain Anstrengelse- belønnings- ubalance	Selv-rapport, perciperet	CIDI-WMH- Auto 2.1
Oyane 2013 (97) SUSSH Norge	Sygeplejerske r	Tværsnit	-	2035	9	21-63	<60	Natarbejde Skifteholdsarbejde	Selv-rapport	HADS-D (≥8)
Plaisier 2007 (98) NEMESIS Holland	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2/1	3048	58	18-65	≥80	Krav Kontrol Job usikkerhed	Selv-rapport, perciperet	CIDI ²
Rugulies 2006 (99) DWECS Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	5/1	4133	52	<35-55+	≥80	Krav Indflydelse Udviklingsmulighed Støtte Job usikkerhed	Selv-rapport, perciperet	MHI-5 (≤52)

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Rugulies 2010 (100) (Danish Longitudinal Study on Work, Unemployment and Health) Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	3.5/kont	5142	47	37-56	≥80	Job usikkerhed	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Rugulies 2012 (101) (Eldercare sector study) Danmark	Ældrepleje ansatte	Kohorte	1.7/1	4435	0	46 (9)	≥60-80	Mobning	Selv-rapport, perciperet	MDI-algoritme
Rugulies 2013 (51) DWECS Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	5/1	2701	49	40 (9)	≥60-80	Anstrengelse- belønnings- ubalance	Selv-rapport, perciperet	MHI-5 (≤52)
Shields 1999 (72) CNPHS Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2/1	3830	57	25-54	≥80	Arbejdstimer Skifteholdsarbejde	Selv-rapport	CIDI-SFMD
Shields 2006 (102) CNPHS Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2/1	12011	51	18-75	≥80	Job strain Støtte, kollega Støtte, leder	Selv-rapport, perciperet	CIDI-SFMD
Sinokki 2009 (103) Health 2000 study Finland	Personer i beskæftigelse	Kohorte	3/kont	3429	49	30-64	≥80	Støtte, kollega Støtte, leder	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Smith og Bielecky 2012 (104) CNPHS Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2/1	3735	54	26-60	NA	Krav Kontrol Job strain Støtte	Selv-rapport, perciperet	CIDI-SFMD
Stansfeld 2012 (26) Whitehall II United Kingdom	Offentligt ansatte	Kohorte	2/1	3942	74	35-55	≥60-80	Job strain Støtte	Selv-rapport, perciperet	UM-CIDI

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Thielen 2011 (105) (Danish Longitudinal Study on Work, Unemployment og Health) Danmark	Personer i beskæftigelse	Kohorte	3.5/kont	4661	52	40, 50	≥80	Krav Udviklingsmulighed (ringe variation) Støtte, kollega Støtte, leder Emotionelle krav	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Tokuyama 2003 (106) (Insurance company study) Japan	Ansæt i forsikringsselskab	Kohorte	4/4	1365	47	20-73	≥60-80	Arbejdstimer Arbejdsbyrde	Selv-rapport, perciperet	Zung SDS (>40)
Vammen 2016 (107) PRISME Danmark	Offentligt ansatte	Kohorte	2/1	3125	22	<35->55	≥60-80	Emotionelle krav	Selv-rapport, perciperet Selv-rapport, indhold Arbejdsenhed gennemsnit	SCAN
Varma 2012 (108) (Senior Consultant Study) Danmark	Overlæger	Kohorte	1.6/kont	2790	71	55 (6.6)	≥80	Arbejdstimer	Selv-rapport	AD-behandling
Virtanen 2007 (109) Health 2000 study Finland	Personer i beskæftigelse	Kohorte	3/kont	3366	49	M:44.2(8.39), K:45.0(8.16)	≥80	Krav Kontrol Job strain	Selv-rapport, perciperet	AD-behandling
Virtanen 2008 (110) Hospital personnel study Finland	Hospitals ansatte	Kohorte	5/kont	7340	8	39 (10)	≥80	Arbejdsbyrde (hospitals belægning højere end norm)	Objektive målinger, register information	AD-behandling
Virtanen 2012 (111) Whitehall II United Kingdom	Offentligt ansatte	Kohorte	3.8-7.2/1	2123	77	41-61	≥60-80	Job strain Social støtte Arbejdstimer	Selv-rapport, perciperet	UM-CIDI

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Wang 2004 (112) CNPHS Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	6/4	7371	ir	18+	ir	Krav Indflydelse Udviklingsmulighed Job usikkerhed	Selv-rapport, perciperet	CIDI-SFMD
Wang 2009 (113) CNPHS Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	11/6	4866	54	36 (ir)	≥80	Job strain	Selv-rapport, perciperet	CIDI-SFMD
Wang 2012 (114) (Alberta Kohorte study) Canada	Personer i beskæftigelse	Kohorte	1/1	2752	56	25-65	≥60-80	Støtte, kollega Støtte, leder Job usikkerhed	Selv-rapport, perciperet	CIDI-WMH- Auto 2.1
Wege 2017 (115) GSOEP Tyskland	Personer i beskæftigelse	Kohorte	2/1	7073	53	44 (11)	≥60-80	Job usikkerhed	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Selv-rapport
Wege 2018 (116) GSOEP Tyskland	Personer i beskæftigelse	Kohorte	271	6693	51	44 (11)	≥60-80	Anstrengelse- belønnings- ubalance	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Selv-rapport
Wieclaw 2006 (117) (Danish Empl. Study) Danmark	Personer i beskæftigelse	Nested case- kontrol	-	14166 cases/ 58060 kontroller	38	18-65	≥80	Vold/trusler om vold	Jobeksponeri ngsmatrice	Læge-diagnose, Hospital data ³
Wieclaw 2008 (118) (Danish Empl. Study) Danmark	Personer i beskæftigelse	Nested case- kontrol	-	14166 cases/ 58060 referents	38	18-65	≥80	Krav Kontrol Job strain Emotionelle krav	Jobeksponeri ngsmatrice	Læge-diagnose, Hospital data ³
Wirth 2017 (119) NHANES USA	Personer i beskæftigelse	Tværsnit	-	7434	ir	ir	?	Skifteholdsarbejde	Selv-rapport	PHQ-9 (≥10)

Tabel A3.2 (fortsat) Karakteristika for de 54 studier (51 originale artikler), som er inkluderet i dette systematiske review (ir = ikke rapporteret, AD = antidepressiv).

Førsteforfatter, årstal Delstudie, studie (label) eller akronym Land	Population	Design	Opfølg- ning år/gange	Baseline deltagere N	% Mænd	Alder	Opfølgings- deltagere: % af baseline deltagere	Eksponeringer	Eksponerings- kilde	Depressiv lidelse: diagnostisk kriterie
Ylipaavalniemi 2005 (120) Hospital personnel study Finland	Hospitals ansatte	Kohorte	2/1	4815	11	44 (ir)	≥80	Krav Kontrol Job strain Procesmæssig og relationel retfærdighed	Selv-rapport, perciperet	Læge-diagnose, Selv-rapport

¹ Inkluderer alle affektive lidelser med unipolær depression

² Inkluderer dysthymi

³ Inkluderer alle affektive lidelser

Table A3.3 Potentielle konfunderere og antal konfunderere, der kontrolleres for. Efter studie. (0=nej, 1=ja).

Depressive episoder og depressive symptomer ved baseline er ikke konfunderere i ikke-kohorte studier (ir: ikke relevant).

Førsteforfatter, publikationsår (delstudie)	Tidligere depression ⁴	Depression ved baseline ^{4,6}	Depressive symptomer ved baseline ^{5,6}	Familiær forekomst af depression	Neuroticisme/ personlighed	Leve alene/ civil status	Nylige livs begivenheder	Overgreb i barndom	Socio-økonomisk status ⁷	Somatisk sygdom/ selv-vurderet helbred	Antal confoundere, der justeres for
Bonde 2009 (region) (78)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Bonde 2009 (kommune) (78)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Bonde 2016(21)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Dembe 2016 (81) ¹	0	ir	ir	0	0	0	0	0	0	0	0
Dement 2014 (82)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
d'Errico 2011 (83)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fandino-Losada 2013 (84)	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	5
Grynderup 2012 (85)	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	6
Grynderup 2013 (86)	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	7
Gullander 2014 (87)	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	5
Hall 2018 (88) ¹	0	ir	ir	0	0	1	0	0	0	1	2
Hannerz 2016 (89)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Hanson 2013 (DWECS) (80)	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	5
Hanson 2013 (SLOSH) (80)	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	5
Hoegh 2016 (67)	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	5
Joensuu 2010 (70)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Kim 2016 (90)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4

Table A3.3 (fortsat) Potentielle konfoundere og antal konfoundere, der kontrolleres for. Efter studie. (0=nej, 1=ja).

Depressive episoder og depressive symptomer ved baseline er ikke konfoundere i ikke-kohorte studier (ir: ikke relevant).

Førsteforfatter, publikationsår (delstudie)	Tidligere depression ⁴	Depression ved baseline ^{4,6}	Depressive symptomer ved baseline ^{5,6}	Familiær forekomst af depression	Neurotisme/ personlighed	Leve alene/ civil status	Nylige livs begivenheder	Overgreb i barndom	Socio-økonomisk status ⁷	Somatisk sygdom/ selv-vurderet helbred	Antal confoundere, der justeres for
Kivimaki 2003 (91)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Kivimaki 2007 (10 town) (92)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kivimaki 2007 (Hospital personnel) (92)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kleppa 2008 (71) ¹	0	ir	ir	0	0	0	0	0	0	0	0
Laaksonen 2012 (93)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Madsen 2010 (94)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
Madsen 2017 (58)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Niedhammer 2015 (25)	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	5
Nielsen 2016 (95)	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	5
Nigatu 2018 (96)	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	4
Oyane 2013 (97) ¹	0	ir	ir	0	0	1	0	0	1	0	2
Plaisier 2007 (98)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Rugulies 2006 (99)	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	4
Rugulies 2010 (100)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3
Rugulies 2012 (101)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Rugulies 2013 (51)	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	5
Shields 1999 (72)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
Shields 2006 (102)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4
Sinokki 2009 (103)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3

Table A3.3 (fortsat) Potentielle konfoundere og antal konfoundere, der kontrolleres for. Efter studie. (0=nej, 1=ja).

Depressive episoder og depressive symptomer ved baseline er ikke konfoundere i ikke-kohorte studier (ir: ikke relevant).

Førsteforfatter, publikationsår (delstudie)	Tidligere depression ⁴	Depression ved baseline ^{4,6}	Depressive symptomer ved baseline ^{5,6}	Familiær forekomst af depression	Neurotisme/ personlighed	Leve alene/ civil status	Nylige livs begivenheder	Overgreb i barndom	Socio-økonomisk status ⁷	Somatisk sygdom/ selv-vurderet helbred	Antal confoundere, der justeres for
Smith 2012 (104)	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	5
Stansfeld 2012 (26)	0	0	1 ⁸	0	0	1	0	0	1	1	4
Thielen 2011 (105)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	4
Tokuyama 2003 (106) ²	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	6
Vammen 2016 (107) ²	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	7
Varma 2012 (108)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
Virtanen 2007 (109)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
Virtanen 2008 (110) ³	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)	0 (ir)
Virtanen 2012 (111)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3
Wang 2004 (112)	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	5
Wang 2009 (113)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	7
Wang 2012 (114)	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	4
Wege 2017 (115)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3
Wege 2018 (116)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3
Wieclaw 2006 (117) ¹	0	ir	ir	0	0	1	0	0	1	0	2
Wieclaw 2008 (118) ¹	0	ir	ir	0	0	1	0	0	1	0	2
Wirth 2017 (119) ¹	0	ir	ir	0	0	1	0	0	1	1	3
Ylipaavalniemi 2005 (120)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	4	29	11	5	6	39	10	4	32	19	ir

¹ Tværsnits- eller nastede case-kontrol studier.

² Nogle potentielle konfoundere ekskluderede fra mest justerede model efter en konfounder selektionsprocedure

³ Ikke relevant for dette studie, fordi de i tabellen nævnte potentielle konfoundere næppe hænger sammen med eksponering i dette studie (objektivt registreret hospitals belægningsprocent højere end normen).

⁴ Tilstrækkelig kontrol baseret på cases defineret ved interview eller spørgeskemainstrument ved baseline

⁵ Tilstrækkelig kontrol med kontinuert score

⁶ Kun relevant for kohorte studier

⁷ Tilstrækkelig hvis baseret på mere end 3 kategorier

⁸ GHQ-30 eller GHQ-12

Appendix 4. Validiteten af mål for depression

Vi vurderede validiteten af de metoder der blev anvendt til at definere depression ved at sammenligne med et semi-struktureret interview som kriterium ('guld'-standard, acceptabel standard). Vi brugte data om sensitivitet og specificitet fra undersøgelser af den almene eller arbejdende befolkning til at beregne falsk positiv og falsk negativ rater i en befolkning med en sand forekomst af depressive episoder på 5%, som kan antages at ligge tæt på prævalensen i den almene befolkning. Hvis vi ikke fandt studier af den almene eller en arbejdende befolkning brugte vi data for uselekterede patienter i almen praksis eller uselekterede patienter fra somatiske ambulatorier og indlæggelser. Vi accepterede to studier, hvor validiteten blev vurderet på basis af psykiatriske patienter med depressiv episode eller tilbagevendende depression sammenlignet med kontroller uden psykiske lidelser (MINI (25) and Zung SDS skalaen (106)).

Validiteten, udtrykt som sensitivitet og specificitet, af mål for depression baseret på fuldt strukturerede interviews og spørgeskemainstrumenter sammenlignet med diagnoser af depressive episoder baseret på semi-strukturerede kliniske interview er vist i Tabel A4.1. Resultaterne viste at falsk positive rater var større end 50% og ofte betydeligt større, og at falsk negative rater var små.

Studier af validiteten af rutinebaserede hospitalsdiagnoser sammenlignet med diagnoser baseret på LEAD-kriterier og ekspert-enighed baseret på bedste evidens, herunder semi-strukturerede kliniske interviews, har vist falsk positive rater mellem 16% og 42%, og falsk negative rater mellem 5% og 31% (226-229). I et systematisk review af præcisionen af register-baserede diagnoser for mentale lidelser fandt Davis et al. (230), at den gennemsnitlige falsk positive rate for affective lidelser og unipolar depression (depressive episoder og dysthymi) var 25%. I et dansk studie af rutine-udskrivningsdiagnoser for første tilfælde af depressive episoder (ICD10) fra alle psykiatriske afdelinger i Danmark, var falsk positiv raten 24% ved sammenligning med et efterfølgende semi-struktureret interview (SCAN) (231).

Validiteten af rutine hospitalsdiagnoser kan også afspejles i konsistensen af deres fordeling mellem psykiatriske afdelinger indenfor samme sundhedssystem. Andelen af rutinebaserede udskrivningsdiagnoser for affective lidelser varierede således fra 20% til 35% mellem 5 danske psykiatriske afdelinger (232). Selv om sådanne forskelle kan afspejle befolkningsforskelle mellem lokale områder og visitation af patienter kan de også være udtryk for forskellige diagnostiske kulturer (232).

Tre studier i dette review brugte udskrivningsdiagnoser for affective lidelser samlet og ikke for specifikke diagnoser for depressive enkeltpisoder eller tilbagevendende depression (70, 117, 118). Andelen af udskrivningsdiagnoserne depressiv enkeltpisode eller tilbagevendende depression ud af alle affective lidelser varierer sandsynligvis mellem forskellige sundhedssystemer. I Danmark er andelen ca. 90% (37). Kun en lille andel af personer med depressive episoder behandles på hospital.

Validiteten af depressionsdiagnoser i den primære sundhedssektor (egen læge) i forhold til semi-strukturerede diagnostiske interviews peger på falsk positive rater mellem 45% og 78% og falsk negative rater mellem 8% og 25% (233-235). Hertil kommer, at befolkningsundersøgelser peger på, at det er mindre end halvdelen af personer med depressive episoder, der søger hjælp i det formelle sundhedssystem på

grund af deres depressive symptomer (63, 64). Selvrapportering af depression diagnosticeret af en læge er således ikke særligt præcise og omfatter under halvdelen af depressive episoder i befolkningen.

Validiteten af selv-rapportering af tidligere depression diagnosticeret af en læge har også været undersøgt ved direkte sammenligning af livstidsprævalensen af depressive episoder diagnosticeret ved et semi-struktureret diagnostisk interview (SCID) (32). Sensitiviteten var 85% og specificiteten 65%. Med en livstidsprævalens på 15% svarer disse tal til en falsk positiv rate på 70% og en falsk negativ rate på 5%. Mindre end halvdelen af tilfælde med selv-rapporteret tidligere depression diagnosticeret af en læge var depressive episoder baseret på SCID-diagnostik, resten var tilpasningslidelser, dysthymi og andre lidelser. Men evnen til at retrospektivt at erindre depressive symptomer med en nøjagtighed, der tillader diagnosticering af depressive episoder mange år tilbage i tiden er ofte mangelfuld (33).

Diagnoser i primærsektoren er afgørende for behandling med antidepressive lægemidler og for henvisning til undersøgelse og behandling i hospitalsregi, og begrænsninger og unøjagtigheder i depressionsdiagnoser i primærsektoren overføres derfor også til disse mål for depression.

Antidepressiv medicinsk behandling ordineres især af egen læge. Indikationerne for ordineret af antidepressiv medicin er blevet systematisk undersøgt i en landsdækkende hollandsk undersøgelse (66). Studiet viste at depression/depressive symptomer kun udgjorde indikationen i 47% af de tilfælde, hvor der blev ordineret antidepressiv medicin. Endvidere har et stort Europæisk studie vist at kun 30% af patienter med en depressiv episode, diagnosticeret med semi-struktureret interview, blev behandlet med antidepressiv medicin (65).

Sammenfatning: I en almindelig befolkning med en 5% prævalens af depressive episoder varierede falsk positive rater mellem 63% og 89% for diagnoser baseret på fuldt strukturerede diagnostiske interviews eller spørgeskemainstrumenter, og var sandsynligvis over 45% for depressionsdiagnoser i primær sektoren, selv-rapporteret depression diagnosticeret af en læge og antidepressiv behandling sammenlignet med depressive episoder diagnosticeret ved et semi-struktureret interview. Falsk positive består sandsynligvis af personer med depressive symptomer eller andre mentale symptomer eller lidelser, der ikke opfylder kriterierne for diagnosen depressive episode i henhold til ICD og DSM klassifikationerne. Falsk positive rater for rutine hospitalsdiagnoser af depressive episoder så ud til at være lavere (varierede mellem 16% og 42%). Falsk negative rater varierede mellem 0.2% og 3% for diagnoser baseret på fuldt strukturerede diagnostiske interviews og spørgeskemainstrumenter og var højere eller udefinerede for andre diagnostiske metoder.

For en almindelig eller arbejdende befolkning er antallet af falsk negative relativt til sandt positive højt for depressive episoder diagnosticeret i behandlingssystemet og for antidepressiv medicinsk behandling, idet under halvdelen af tilfælde med en depressiv episode gør brug af behandlingssystemet.

Diagnostisk misklassifikation og bias

Nul-hypotesen for dette review er at psykosociale eksponeringer på arbejde ikke hænger sammen med depressive episoder diagnosticeret på basis af en acceptabel standard (et semi-struktureret interview). De forskellige studier bruger imidlertid diagnostiske metoder, der vil medføre misklassifikation med falsk

positive og falsk negative. Hvis det sande udfald ikke er associeret med eksponeringen og hvis de misklassificerede tilfælde er positivt associeret med eksponeringen, vil risikoestimatet for en depressionsdiagnose defineret ved testen være større end 1. Størrelsen af denne bias kan beregnes for forskellige omstændigheder, der omfatter en specificering af den sande prævalens af depressive episoder, prævalensen af en positiv diagnostisk test, testens sensitivitet, prævalensen af eksponeringen og den sande relative risiko for en sammenhæng mellem misklassificerede tilfælde og eksponeringen.

Et eksempel på omstændigheder, der ligner forholdene i mange af de studier, der er inkluderet i dette review: vi sætter den sande prævalens af depressive episoder til 3%, prævalensen af en positiv diagnostisk test til 5%, sensitiviteten af testen til 75%, prævalensen af eksponering til 25% og den sande relative risiko for sammenhængen mellem misklassificerede tilfælde og eksponering til 2.00. Under disse omstændigheder vil den relative risiko for at blive diagnosticeret med en depression baseret på testen være 1.49 selv om den sande relative risiko er 1. Hvis den sande relative risiko for sammenhængen mellem misklassificerede tilfælde og eksponering sættes til 1.50 vil den relative risiko for at blive diagnosticeret med depression baseret på testen være 1.26 selv om den sande relative risiko er lig med 1. I begge eksempler er den falsk positive rate 55%.

Meta-analytiske estimater for relative risici for depressive symptomer relateret til psykosociale faktorer på arbejde er nyligt undersøgt i et systematisk review, og mange lå i området 1.5 til 2.0 (236).

På den baggrund forekommer det ikke urimeligt at antage, at relative risici op til mellem 1.25 og 1.50 kan forklares ved bias på grund af diagnostisk falsk positive med depressive symptomer.

Tabel A4.1 Sensitivitet og specificitet af diagnostiske metoder anvendt ved vurdering af 0 til 12-måneders forekomst af depressive episoder eller depressive lidelser i sammenligning med et semi-struktureret diagnostisk interview ("guld" standard) samt beregnede falsk-positiv og falsk-negativ rater ved en sand prævalens på 5% (DE: depressive episode, ICD-klassifikationen, MDE: major depressive episode, DSM-klassifikationen).

Diagnostisk metode, Førsteforfatter, år	Materiale	Udfald	Test-metode	Accep-tabel standard	Sensiti-vitet	Specifi-citet	Falsk positiv rate	Falsk negativ rate
CIDI								
Brugha 2001 (11)	Generelle befolkning	DE	CIDI-Auto 1.1	SCAN	0.50	0.90	0.83	0.03
Kessler 2003 (30)	Generelle befolkning	MDE	CIDI	SCID	0.55	0.95	0.65	0.02
Aalto-Setälä 2002 (237)	Beskæftigede	DE	CIDI-SF	SCAN	0.73	0.82	0.83	0.02
MINI								
Sheehan 1998 (136)	Psykiatriske patienter og kontrol gruppe	MDE	MINI	SCID	0.96	0.88	0.70	0.002
CES-D								
Jahn 2018 (238)	Generelle befolkning	DE	CES-D $\geq$ 10	SCAN	0.81	0.74	0.86	0.01
Campo-Arias 2007, cited from Vilagut 2016 (239)	Generelle befolkning	MDE	CES-D (NR)	SCID	0.98	0.58	0.89	0.002
HADS-D								
Abiodun (240)	Generelle befolkning	DE	HADS-D $\geq$ 8	PSE*	0.90	0.91	0.66	0.01
Kjærgaard (241)	Generelle befolkning	MDE	HADS-D $\geq$ 4	SCID	0,85	0.79	0.81	0.01
MDI								
Forsell (242)	Generelle befolkning	DE	MDI-algoritme	SCAN	0.67	0.81	0.84	0.02
MHI-5								
Rumpf et. al. (243)	Generelle befolkning	Forstemnings-lidelse	MHI-5 $<$ 52	SCID	0.72	0.86	0.79	0.02
Holmes (244)	Seropositive HIV-patienter	MDE	MHI-5 $<$ 52	SCID	0.83	0.65	0.89	0.01
PHQ-9								
Kroenke (141)	Almen praksis patienter	MDE	PHQ-9 $\geq$ 10	Tilpasset SCID	0.88	0.88	0.72	0.01
Patten 2015 (20)	Ambulante patienter, dissemineret sklerose klinik	MDE	PHQ-9 $\geq$ 10	SCID	0.95	0.88	0.71	0.003
Lowe 2004 (245)	Ambulante patienter, hospital og almen praksis	MDE	PHQ-9 $\geq$ 12	SCID	0.95	0.84	0.76	0.003
Zung SDS								
Ruiz-Grosso (246)	Psykiatriske patienter med	MDE	Zung SDS $\geq$ 45	SCID	0.91	0.92	0.63	0.01

	depression og ambulante patienter uden psykiatrisk lidelse							
--	---	--	--	--	--	--	--	--

*Present State Examination (en forløber for SCAN).

Referencer

Referencer

1. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43(3):471-81.
2. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
3. Simon GE, Goldberg DP, Von Korff M, Ustun TB. Understanding cross-national differences in depression prevalence. *Psychol Med*. 2002;32(4):585-94.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. Regier DA, First M, Marshall T, Narrow WE. The American Psychiatric Association (APA) Classification of Mental Disorders: Strengths, Limitations and Future Perspectives. In: Maj M, Gaebel W, López-Ibor JJ, Sartorius N, editors. *Psychiatric Diagnoses and Classification*. New York John Wiley & Sons 2002. p. 48-77.
6. Andrews G, Anderson TM, Slade T, Sunderland M. Classification of anxiety and depressive disorders: problems and solutions. *Depress Anxiety*. 2008;25(4):274-81.
7. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*. 2013;10(11):e1001547.
8. Spitzer RL. Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? *Comprehensive psychiatry*. 1983;24(5):399-411.
9. Wing JK, Sartorius N, Üstun TB. WHO diagnosis and clinical measurement in psychiatry. A reference manual for SCAN. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
10. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1069-77.
11. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2004(420):21-7.
12. Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruijshaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1097-103.
13. Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiologic reviews*. 2008;30:1-14.
14. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000-6.

15. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(8):694-700.
16. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*. 2010;27(4):351-64.
17. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, Gruber MJ, Al-Hamzawi A, Andrade L, et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2015;24(3):210-26.
18. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011;9:90.
19. Jacobi F, Hofler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2014;23(3):304-19.
20. Patten SB, Burton JM, Fiest KM, Wiebe S, Bulloch AG, Koch M, et al. Validity of four screening scales for major depression in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(8):1064-71.
21. Bonde JP, Gullander M, Hansen AM, Grynderup M, Persson R, Hogh A, et al. Health correlates of workplace bullying: a 3-wave prospective follow-up study. *Scand J Work Environ Health*. 2016;42(1):17-25.
22. Kessler RC, Frank RG. The impact of psychiatric disorders on work loss days. *Psychol Med*. 1997;27(4):861-73.
23. Lim D, Sanderson K, Andrews G. Lost productivity among full-time workers with mental disorders. *The journal of mental health policy and economics*. 2000;3(3):139-46.
24. Laitinen-Krispijn S, Bijl RV. Mental disorders and employee sickness absence: the NEMESIS study. *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2000;35(2):71-7.
25. Niedhammer I, Malard L, Chastang JF. Occupational factors and subsequent major depressive and generalized anxiety disorders in the prospective French national SIP study. *BMC Public Health*. 2015;15:200.
26. Stansfeld SA, Shipley MJ, Head J, Fuhrer R. Repeated job strain and the risk of depression: Longitudinal analyses from the Whitehall II Study. *American Journal of Public Health*. 2012;102(12):2360-6.
27. Bretschneider J, Janitza S, Jacobi F, Thom J, Hapke U, Kurth T, et al. Time trends in depression prevalence and health-related correlates: results from population-based surveys in Germany 1997-1999 vs. 2009-2012. *BMC psychiatry*. 2018;18(1):394.
28. Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ, Norman RE, Vos T, Whiteford HA. Challenging the myth of an "epidemic" of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depress Anxiety*. 2014;31(6):506-16.

29. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
30. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
31. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2004(420):38-46.
32. Sanchez-Villegas A, Schlatter J, Ortuno F, Lahortiga F, Pla J, Benito S, et al. Validity of a self-reported diagnosis of depression among participants in a cohort study using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). *BMC Psychiatry*. 2008;8:43.
33. Andrews G, Anstey K, Brodaty H, Issakidis C, Luscombe G. Recall of depressive episode 25 years previously. *Psychol Med*. 1999;29(4):787-91.
34. Wells JE, Horwood LJ. How accurate is recall of key symptoms of depression? A comparison of recall and longitudinal reports. *Psychol Med*. 2004;34(6):1001-11.
35. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):411-23.
36. Markkula N, Marola N, Nieminen T, Koskinen S, Saarni SI, Harkanen T, et al. Predictors of new-onset depressive disorders - Results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *J Affect Disord*. 2017;208:255-64.
37. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(5):573-81.
38. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):631-6.
39. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical psychology review*. 2018;64:13-38.
40. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
41. Kendler KS, Aggen SH, Neale MC. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(6):599-607.
42. Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D. Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2010;136(5):768-821.

43. Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic-functional/hardware-software dichotomy with empirically based pluralism. *Molecular psychiatry*. 2012;17(4):377-88.
44. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):837-41.
45. Patten SB, Wilkes TC, Williams JV, Lavorato DH, El-Guebaly N, Wild TC, et al. Childhood adversity and subsequent mental health status in adulthood: screening for associations using two linked surveys. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2016;25(2):160-70.
46. Stansfeld SA, Clark C, Caldwell T, Rodgers B, Power C. Psychosocial work characteristics and anxiety and depressive disorders in midlife: the effects of prior psychological distress. *Occup Environ Med*. 2008;65(9):634-42.
47. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord*. 2001;63(1-3):35-41.
48. Wang J, Williams J, Lavorato D, Schmitz N, Dewa C, Patten SB. The incidence of major depression in Canada: the National Population Health Survey. *J Affect Disord*. 2010;123(1-3):158-63.
49. Maske UE, Buttery AK, Beesdo-Baum K, Riedel-Heller S, Hapke U, Busch MA. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *J Affect Disord*. 2016;190:167-77.
50. Lorant V, Deliege D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):98-112.
51. Rugulies R, Aust B, Madsen IE, Burr H, Siegrist J, Bultmann U. Adverse psychosocial working conditions and risk of severe depressive symptoms. Do effects differ by occupational grade? *Eur J Public Health*. 2013;23(3):415-20.
52. Kasl SV. Measuring job stressors and studying the health impact of the work environment: an epidemiologic commentary. *J Occup Health Psychol*. 1998;3(4):390-401.
53. Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2008;65(7):438-45.
54. Netterstrom B, Conrad N, Bech P, Fink P, Olsen O, Rugulies R, et al. The relation between work-related psychosocial factors and the development of depression. *Epidemiol Rev*. 2008;30:118-32.
55. Rugulies R, Aust B, Madsen IE. Effort-reward imbalance at work and risk of depressive disorders. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(4):294-306.
56. Siegrist J. Chronic psychosocial stress at work and risk of depression: evidence from prospective studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258 Suppl 5:115-9.
57. Nieuwenhuijsen K, Bruinvels D, Frings-Dresen M. Psychosocial work environment and stress-related disorders, a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2010;60(4):277-86.

58. Madsen IEH, Nyberg ST, Magnusson Hanson LL, Ferrie JE, Ahola K, Alfredsson L, et al. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data. *Psychol Med*. 2017;47(8):1342-56.
59. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
60. Karasek RA, Theorell T. Healthy work: stress, productivity, and the reconstruction of working life. New York: Basic Books, Inc., Publishers; 1990.
61. Siegrist J. A theoretical model in the context of economic globalization. In: Siegrist J, Wahrendorf M, editors. *Work Stress and Health in a Globalized Economy The Model of Effort-Reward Imbalance Aligning Perspectives on Health, Safety and Well-Being*: Springer International Publishing AG Switzerland; 2016. p. 3-19.
62. Elovainio M, Kivimäki M, Vahtera J. Organizational justice: evidence of a new psychosocial predictor of health. *Am J Public Health*. 2002;92(1):105-8.
63. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2004(420):47-54.
64. Mack S, Jacobi F, Gerschler A, Strehle J, Hofler M, Busch MA, et al. Self-reported utilization of mental health services in the adult German population--evidence for unmet needs? Results of the DEGS1-Mental Health Module (DEGS1-MH). *International journal of methods in psychiatric research*. 2014;23(3):289-303.
65. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004;291(21):2581-90.
66. Gardarsdóttir H, Heerdink ER, van DL, Egberts AC. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):109-15.
67. Høgh A, Conway PM, Grynderup MB, Gullander M, Willert MV, Mikkelsen EG, et al. Negative Acts at Work as Potential Bullying Behavior and Depression: Examining the Direction of the Association in a 2-Year Follow-Up Study. *J Occup Environ Med*. 2016;58(3):e72-9.
68. Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review. *Occup Environ Med*. 2007;64(4):228-43.
69. Greenland S, O'Rourke K. Meta-analysis. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors. *Modern Epidemiology*. Third ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 652-82.
70. Joensuu M, Vaananen A, Koskinen A, Kivimäki M, Virtanen M, Vahtera J. Psychosocial work environment and hospital admissions due to mental disorders: a 15-year prospective study of industrial employees. *J Affect Disord*. 2010;124(1-2):118-25.
71. Kleppa E, Sanne B, Tell GS. Working overtime is associated with anxiety and depression: the Hordaland Health Study. *J Occup Environ Med*. 2008;50(6):658-66.
72. Shields M. Long working hours and health. *Health Rep*. 1999;11(2):33-48.

73. Kouvonen A, Oksanen T, Vahtera J, Stafford M, Wilkinson R, Schneider J, et al. Low workplace social capital as a predictor of depression: the Finnish Public Sector Study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1143-51.
74. Sakuraya A, Imamura K, Inoue A, Tsutsumi A, Shimazu A, Takahashi M, et al. Workplace social capital and the onset of major depressive episode among workers in Japan: a 3-year prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(6):606-12.
75. Hanson LLM, Westerlund H, Chungkham HS, Vahtera J, Sverke M, Alexanderson K. Purchases of Prescription Antidepressants in the Swedish Population in Relation to Major Workplace Downsizing. *Epidemiology*. 2016;27(2):257-64.
76. Modrek S, Cullen MR. Health consequences of the 'Great Recession' on the employed: Evidence from an industrial cohort in aluminum manufacturing. *Social Science & Medicine*. 2013;92:105-13.
77. Rugulies R, Jakobsen LM, Madsen IEH, Borg V, Carneiro IG, Aust B. Managerial Quality and Risk of Depressive Disorders Among Danish Eldercare Workers A Multilevel Cohort Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2018;60(2):120-5.
78. Bonde JPE, Munch-Hansen T, Wieclaw J, Westergaard-Nielsen N, Agerbo E. Psychosocial work environment and antidepressant medication: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2009;9.
79. Kivimaki M, Vahtera J, Elovainio M, Virtanen M, Siegrist J. Effort-reward imbalance, procedural injustice and relational injustice as psychosocial predictors of health: complementary or redundant models? *Occupational and Environmental Medicine*. 2007;64(10):659-65.
80. Hanson LLM, Madsen IEH, Westerlund H, Theorell T, Burr H, Rugulies R. Antidepressant use and associations with psychosocial work characteristics. A comparative study of Swedish and Danish gainfully employed. *Journal of Affective Disorders*. 2013;149(1-3):38-45.
81. Dembe AE, Yao XX. Chronic Disease Risks From Exposure to Long-Hour Work Schedules Over a 32-Year Period. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2016;58(9):861-7.
82. Dement JM, Lipscomb HJ, Schoenfisch AL, Pompeii LA. Impact of hospital Type II violent events: Use of psychotropic drugs and mental health services. *American Journal of Industrial Medicine*. 2014;57(6):627-39.
83. d'Errico A, Cardano M, Landriscina T, Marinacci C, Pasian S, Petrelli A, et al. Workplace stress and prescription of antidepressant medications: a prospective study on a sample of Italian workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2011;84(4):413-24.
84. Fandino-Losada A, Forsell Y, Lundberg I. Demands, skill discretion, decision authority and social climate at work as determinants of major depression in a 3-year follow-up study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(5):591-605.
85. Grynderup MB, Mors O, Hansen AM, Andersen JH, Bonde JP, Kaergaard A, et al. A two-year follow-up study of risk of depression according to work-unit measures of psychological demands and decision latitude. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(6):527-36.
86. Grynderup MB, Mors O, Hansen AM, Andersen JH, Bonde JP, Kaergaard A, et al. Work-unit measures of organisational justice and risk of depression--a 2-year cohort study. *Occup Environ Med*. 2013;70(6):380-5.

87. Gullander M, Hogh A, Hansen AM, Persson R, Rugulies R, Kolstad HA, et al. Exposure to workplace bullying and risk of depression. *J Occup Environ Med*. 2014;56(12):1258-65.
88. Hall AL, Franche RL, Koehoorn M. Examining Exposure Assessment in Shift Work Research: A Study on Depression Among Nurses. *Annals of Work Exposures and Health*. 2018;62(2):182-94.
89. Hannerz H, Albertsen K. Long working hours and use of psychotropic medicine: a follow-up study with register linkage. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 2016;42(2):153-61.
90. Kim W, Park EC, Lee TH, Kim TH. Effect of working hours and precarious employment on depressive symptoms in South Korean employees: a longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2016;73(12):816-22.
91. Kivimaki M, Virtanen M, Vartia M, Elovainio M, Vahtera J, Keltikangas-Jarvinen L. Workplace bullying and the risk of cardiovascular disease and depression. *Occup Environ Med*. 2003;60(10):779-83.
92. Kivimaki M, Honkonen T, Wahlbeck K, Elovainio M, Pentti J, Klaukka T, et al. Organisational downsizing and increased use of psychotropic drugs among employees who remain in employment. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2007;61(2):154-8.
93. Laaksonen M, Lallukka T, Lahelma E, Partonen T. Working conditions and psychotropic medication: A prospective cohort study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology: The International Journal for Research in Social and Genetic Epidemiology and Mental Health Services*. 2012;47(4):663-70.
94. Madsen IE, Diderichsen F, Burr H, Rugulies R. Person-related work and incident use of antidepressants: relations and mediating factors from the Danish work environment cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(6):435-44.
95. Nielsen MB, Madsen IE, Aust B, Burr H, Rugulies R. Effort-reward imbalance at work and the risk of antidepressant treatment in the Danish workforce. *J Affect Disord*. 2016;196:248-51.
96. Nigatu YT, Wang J. The combined effects of job demand and control, effort-reward imbalance and work-family conflicts on the risk of major depressive episode: a 4-year longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2018;75(1):6-11.
97. Oyane NM, Pallesen S, Moen BE, Akerstedt T, Bjorvatn B. Associations between night work and anxiety, depression, insomnia, sleepiness and fatigue in a sample of Norwegian nurses. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70228.
98. Plaisier I, de Bruijn JG, de Graaf R, ten Have M, Beekman AT, Penninx BW. The contribution of working conditions and social support to the onset of depressive and anxiety disorders among male and female employees. *Soc Sci Med*. 2007;64(2):401-10.
99. Rugulies R, Bultmann U, Aust B, Burr H. Psychosocial work environment and incidence of severe depressive symptoms: prospective findings from a 5-year follow-up of the Danish work environment cohort study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(10):877-87.
100. Rugulies R, Thieien K, Nygaard E, Diderichsen F. Job insecurity and the use of antidepressant medication among Danish employees with and without a history of prolonged unemployment: A 3.5-year follow-up study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2010;64(1):75-81.

101. Rugulies R, Madsen IEH, Hjarsbech PU, Hogh A, Borg V, Carneiro IG, et al. Bullying at work and onset of a major depressive episode among Danish female eldercare workers. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 2012;38(3):218-27.
102. Shields M. Stress and depression in the employed population. *Health Rep*. 2006;17(4):11-29.
103. Sinokki M, Hinkka K, Ahola K, Koskinen S, Klaukka T, Kivimaki M, et al. The association between team climate at work and mental health in the Finnish Health 2000 Study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2009;66(8):523-8.
104. Smith PM, Bielecky A. The impact of changes in job strain and its components on the risk of depression. *American Journal of Public Health*. 2012;102(2):352-8.
105. Thielen K, Nygaard E, Rugulies R, Diderichsen F. Job stress and the use of antidepressant medicine: a 3.5-year follow-up study among Danish employees. *Occup Environ Med*. 2011;68(3):205-10.
106. Tokuyama M, Nakao K, Seto M, Watanabe A, Takeda M. Predictors of first-onset major depressive episodes among white-collar workers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(5):523-31.
107. Vammen MA, Mikkelsen S, Hansen AM, Bonde JP, Grynderup MB, Kolstad H, et al. Emotional Demands at Work and the Risk of Clinical Depression: A Longitudinal Study in the Danish Public Sector. *J Occup Environ Med*. 2016;58(10):994-1001.
108. Varma A, Marott JL, Stoltenberg CDG, Wieclaw J, Kolstad HA, Bonde JP. With long hours of work, might depression then lurk? A nationwide prospective follow-up study among Danish senior medical consultants. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 2012;38(5):418-26.
109. Virtanen M, Honkonen T, Kivimaki M, Ahola K, Vahtera J, Aromaa A, et al. Work stress, mental health and antidepressant medication findings from the Health 2000 Study. *J Affect Disord*. 2007;98(3):189-97.
110. Virtanen M, Pentti J, Vahtera J, Ferrie JE, Stansfeld SA, Helenius H, et al. Overcrowding in hospital wards as a predictor of antidepressant treatment among hospital staff. *The American Journal of Psychiatry*. 2008;165(11):1482-6.
111. Virtanen M, Stansfeld SA, Fuhrer R, Ferrie JE, Kivimaki M. Overtime work as a predictor of major depressive episode: a 5-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30719.
112. Wang J. Perceived Work Stress and Major Depressive Episodes in a Population of Employed Canadians Over 18 Years Old. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2004;192(2):160-3.
113. Wang J, Schmitz N, Dewa C, Stansfeld S. Changes in perceived job strain and the risk of major depression: results from a population-based longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(9):1085-91.
114. Wang J, Patten SB, Currie S, Sareen J, Schmitz N. A population-based longitudinal study on work environmental factors and the risk of major depressive disorder. *Am J Epidemiol*. 2012;176(1):52-9.
115. Wege N, Angerer P, Li J. Effects of Lifetime Unemployment Experience and Job Insecurity on Two-Year Risk of Physician-Diagnosed Incident Depression in the German Working Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(8).

116. Wege N, Li J, Siegrist J. Are there gender differences in associations of effort-reward imbalance at work with self-reported doctor-diagnosed depression? Prospective evidence from the German Socio-Economic Panel. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(4):435-43.
117. Wieclaw J, Agerbo E, Mortensen PB, Burr H, Tuchsén F, Bonde JP. Work related violence and threats and the risk of depression and stress disorders. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(9):771-5.
118. Wieclaw J, Agerbo E, Mortensen PB, Burr H, Tuchsén F, Bonde JP. Psychosocial working conditions and the risk of depression and anxiety disorders in the Danish workforce. *BMC Public Health*. 2008;8:280.
119. Wirth MD, Shivappa N, Burch JB, Hurley TG, Hebert JR. The Dietary Inflammatory Index, shift work, and depression: Results from NHANES. *Health Psychol*. 2017;36(8):760-9.
120. Ylipaavalniemi J, Kivimäki M, Elovainio M, Virtanen M, Keltikangas-Järvinen L, Vahtera J. Psychosocial work characteristics and incidence of newly diagnosed depression: a prospective cohort study of three different models. *Soc Sci Med*. 2005;61(1):111-22.
121. Watson D, Pennebaker JW. Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev*. 1989;96(2):234-54.
122. Podsakoff PM, MacKenzie SB, Lee JY, Podsakoff NP. Common method biases in behavioral research: a critical review of the literature and recommended remedies. *J Appl Psychol*. 2003;88(5):879-903.
123. Kolstad HA, Hansen AM, Kaergaard A, Thomsen JF, Kaerlev L, Mikkelsen S, et al. Job strain and the risk of depression: is reporting biased? *Am J Epidemiol*. 2011;173(1):94-102.
124. Brauer C, Kolstad H, Orbaek P, Mikkelsen S. The sick building syndrome: a chicken and egg situation? *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;79(6):465-71.
125. de Lange AH, Taris TW, Kompier MA, Houtman IL, Bongers PM. The relationships between work characteristics and mental health: Examining normal, reversed and reciprocal relationships in a 4-wave study. *Work and Stress* 2004;18(2):149-66.
126. Taris TW. The mutual effects between job resources and mental health: A prospective study among Dutch youth. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*. 1999;125(4):433-50.
127. Hanson LLM, Chungkham HS, Ferrie J, Sverke M. Threats of dismissal and symptoms of major depression: a study using repeat measures in the Swedish working population. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2015;69(10):963-9.
128. de Lange AH, Taris TW, Kompier MA, Houtman IL, Bongers PM. Different mechanisms to explain the reversed effects of mental health on work characteristics. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(1):3-14.
129. Smith P, Beaton D. Measuring change in psychosocial working conditions: methodological issues to consider when data are collected at baseline and one follow-up time point. *Occup Environ Med*. 2008;65(4):288-95.
130. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*. 2007;27(8):959-85.

131. Wilson S, Vaidyanathan U, Miller MB, McGue M, Iacono WG. Premorbid risk factors for major depressive disorder: are they associated with early onset and recurrent course? *Dev Psychopathol*. 2014;26(4 Pt 2):1477-93.
132. Lewinsohn PM, Allen NB, Seeley JR, Gotlib IH. First onset versus recurrence of depression: differential processes of psychosocial risk. *J Abnorm Psychol*. 1999;108(3):483-9.
133. Kessler RC, Wittchen HU, Abelson J, McGonagle KA, Schwarz N, Kendler KS, et al. Methodological studies of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) in the US National Comorbidity Survey (NCS). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 1998;7(1):33-55.
134. Kessler RC, Andrews G, Mroczek D, Üstün B, Wittchen HU. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short-Form (CIDI-SF). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 1998;7(4):171-84.
135. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):93-121.
136. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33.
137. Radloff L. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1(3):385-401.
138. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67:361-70.
139. Bech P, Olsen LR, Kjoller M, Rasmussen NK. Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: a comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five Well-Being Scale. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(2):85-91.
140. Berwick DM, Murphy JM, Goldman PA, Ware JE, A.J. B, Weinstein MC. Performance of a five-item mental health screening test. *Medical Care*. 1991;29:169-76.
141. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001;16(9):606-13.
142. Zung WW, Magruder-Habib K, Velez R, Alling W. The comorbidity of anxiety and depression in general medical patients: a longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 Suppl:77-80; discussion 1.
143. Barrech A, Riedel N, Li J, Herr RM, Mortl K, Angerer P, et al. The long-term impact of a change in Effort-Reward imbalance on mental health-results from the prospective MAN-GO study. *European Journal of Public Health*. 2017;27(6):1021-6.
144. de Lange AH, Taris TW, Kompier MA, Houtman IL, Bongers PM. Effects of stable and changing demand-control histories on worker health. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28(2):94-108.

145. Ferrie JE, Shipley MJ, Newman K, Stansfeld SA, Marmot M. Self-reported job insecurity and health in the Whitehall II study: potential explanations of the relationship. *Social Science & Medicine*. 2005;60(7):1593-602.
146. Greenglass ER, Burke RJ. Stress and the effects of hospital restructuring in nurses. *CJNR: Canadian Journal of Nursing Research*. 2001;33(2):93-108.
147. Idris MA, Dollard MF, Yulita. Psychosocial safety climate, emotional demands, burnout, and depression: A longitudinal multilevel study in the Malaysian private sector. *Journal of Occupational Health Psychology*. 2014;19(3):291-302.
148. Lamy S, De Gaudemaris R, Lepage B, Sobaszek A, Caroly S, Kelly-Irving M, et al. The organizational work factors' effect on mental health among hospital workers is mediated by perceived effort–reward imbalance: Result of a longitudinal study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2013;55(7):809-16.
149. Lee HY, Kim MS, Kim O, Lee IH, Kim HK. Association between shift work and severity of depressive symptoms among female nurses: the Korea Nurses' Health Study. *J Nurs Manag*. 2016;24(2):192-200.
150. Magnusson Hanson LL, Chungkham HS, Akerstedt T, Westerlund H. The role of sleep disturbances in the longitudinal relationship between psychosocial working conditions, measured by work demands and support, and depression. *Sleep*. 2014;37(12):1977-85.
151. Moore S, Grunberg L, Greenberg E. Repeated downsizing contact: The effects of similar and dissimilar layoff experiences on work and well-being outcomes. *Journal of Occupational Health Psychology*. 2004;9(3):247-57.
152. Muntaner C, Li Y, Xue XN, Thompson T, O'Campo P, Chung H, et al. County level socioeconomic position, work organization and depression disorder: A repeated measures cross-classified multilevel analysis of low-income nursing home workers. *Health & Place*. 2006;12(4):688-700.
153. Nyberg A, Peristera P, Westerlund H, Johansson G, Hanson LLM. Does job promotion affect men's and women's health differently? Dynamic panel models with fixed effects. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(4):1137-46.
154. Paterniti S, Niedhammer I, Lang T, Consoli SM. Psychosocial factors at work, personality traits and depressive symptoms. Longitudinal results from the GAZEL Study. *Br J Psychiatry*. 2002;181:111-7.
155. Peter R, March S, du Prel JB. Are status inconsistency, work stress and work-family conflict associated with depressive symptoms? Testing prospective evidence in the lidA study. *Soc Sci Med*. 2016;151:100-9.
156. Shirangi A, Fritschi L, Holman CD, Morrison D. Mental health in female veterinarians: effects of working hours and having children. *Aust Vet J*. 2013;91(4):123-30.
157. Takahashi M, Iwasaki K, Sasaki T, Kubo T, Mori I, Otsuka Y. Sleep, fatigue, recovery, and depression after change in work time control: a one-year follow-up study. *J Occup Environ Med*. 2012;54(9):1078-85.
158. Theorell T, Hammarstrom A, Gustafsson PE, Hanson LM, Janlert U, Westerlund H. Job strain and depressive symptoms in men and women: a prospective study of the working population in Sweden. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2014;68(1):78-82.

159. Tornroos M, Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, Hintsala T, Pulkki-Raback L, Hakulinen C, et al. Is There a Two-Way Relationship Between Cynicism and Job Strain? Evidence From a Prospective Population-Based Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2015;57(5):479-84.
160. Uchida M, Morita H. Association between long work hours and depressive state: a pilot study of propensity score matched Japanese white-collar workers. *Industrial Health*. 2018;56(3):207-11.
161. Woodward CA, Shannon HS, Cunningham C, McIntosh J, Lendrum B, Rosenbloom D, et al. The impact of re-engineering and other cost reduction strategies on the staff of a large teaching hospital - A longitudinal study. *Medical Care*. 1999;37(6):556-69.
162. Waage S, Pallesen S, Moen BE, Magerøy N, Flo E, Di Milia L, et al. Predictors of shift work disorder among nurses: A longitudinal study. *Sleep Medicine*. 2014;15(12):1449-55.
163. Özdemir PG, Selvi Y, Özkol H, Aydın A, Tülüce Y, Boysan M, et al. The influence of shift work on cognitive functions and oxidative stress. *Psychiatry Research*. 2013;210(3):1219-25.
164. Airila A, Hakanen JJ, Luukkainen R, Lusa S, Punakallio A, Leino-Arjas P. Developmental trajectories of multisite musculoskeletal pain and depressive symptoms: The effects of job demands and resources and individual factors. *Psychology & Health*. 2014;29(12):1421-41.
165. Andrea H, Bültmann U, van Amelsvoort LGPM, Kant Y. The incidence of anxiety and depression among employees—The role of psychosocial work characteristics. *Depression and Anxiety*. 2009;26(11):1040-8.
166. Berthelsen M, Pallesen S, Mageroy N, Tyssen R, Bjorvatn B, Moen BE, et al. Effects of Psychological and Social Factors in Shiftwork on Symptoms of Anxiety and Depression in Nurses: A 1-Year Follow-Up. *J Occup Environ Med*. 2015;57(10):1127-37.
167. Burns RA, Butterworth P, Anstey KJ. An examination of the long-term impact of job strain on mental health and wellbeing over a 12-year period. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology: The International Journal for Research in Social and Genetic Epidemiology and Mental Health Services*. 2016;51(5):725-33.
168. Butterworth P, Leach LS, Kiely KM. Why it's important for it to stop: Examining the mental health correlates of bullying and ill-treatment at work in a cohort study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(11):1085-95.
169. Einarsen S, Nielsen MB. Workplace bullying as an antecedent of mental health problems: a five-year prospective and representative study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(2):131-42.
170. Emdad R, Alipour A, Hagberg J, Jensen IB. The impact of bystanding to workplace bullying on symptoms of depression among women and men in industry in Sweden: an empirical and theoretical longitudinal study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(6):709-16.
171. Geiger-Brown J, Muntaner C, McPhaul K, Lipscomb J, Trinkoff A. Abuse and violence during home care work as predictor of worker depression. *Home Health Care Services Quarterly*. 2007;26(1):59-77.
172. Nyberg A, Hanson LLM, Leineweber C, Hammarstrom A, Theorell T. Occupational gender composition and mild to severe depression in a Swedish cohort: The impact of psychosocial work factors. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2018;46(3):425-32.

173. Stansfeld SA, Head J, Fuhrer R, Wardle J, Cattell V. Social inequalities in depressive symptoms and physical functioning in the Whitehall II study: exploring a common cause explanation. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2003;57(5):361-7.
174. Waldenstrom K, Ahlberg G, Bergman P, Forsell Y, Stoetzer U, Waldenstrom M, et al. Externally assessed psychosocial work characteristics and diagnoses of anxiety and depression. *Occup Environ Med*. 2008;65(2):90-6.
175. Virtanen M, Koskinen S, Kivimaki M, Honkonen T, Vahtera J, Ahola K, et al. Contribution of non-work and work-related risk factors to the association between income and mental disorders in a working population: the Health 2000 Study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65(3):171-8.
176. Ahlin JK, Rajaleid K, Jansson-Frojmark M, Westerlund H, Magnusson Hanson LL. Job demands, control and social support as predictors of trajectories of depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018;235:535-43.
177. Ahlin JK, Westerlund H, Griep Y, Hanson LLM. Trajectories of job demands and control: risk for subsequent symptoms of major depression in the nationally representative Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health (SLOSH). *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2018;91(3):263-72.
178. Albrecht SC, Kecklund G, Rajaleid K, Leineweber C. The longitudinal relationship between control over working hours and depressive symptoms: Results from SLOSH, a population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2017;215:143-51.
179. Andreeva E, Hanson LLM, Westerlund H, Theorell T, Brenner MH. Depressive symptoms as a cause and effect of job loss in men and women: evidence in the context of organisational downsizing from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health. *BMC Public Health*. 2015;15.
180. Andreeva E, Brenner MH, Theorell T, Goldberg M. Risk of psychological ill health and methods of organisational downsizing: a cross-sectional survey in four European countries. *BMC Public Health*. 2017;17(1):758.
181. Brenner MH, Andreeva E, Theorell T, Goldberg M, Westerlund H, Leineweber C, et al. Organizational downsizing and depressive symptoms in the European recession: the experience of workers in France, Hungary, Sweden and the United kingdom. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97063.
182. Amagasa T, Nakayama T. Relationship between long working hours and depression: A 3-year longitudinal study of clerical workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2013;55(8):863-72.
183. Driesen K, Jansen NW, van Amelsvoort LG, Kant I. The mutual relationship between shift work and depressive complaints--a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37(5):402-10.
184. Kim I, Kim H, Lim S, Lee M, Bahk J, Ja June K, et al. Working hours and depressive symptomatology among full-time employees: Results from the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2009). *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2013;39(5):515-20.
185. Weigl M, Hornung S, Petru R, Glaser J, Angerer P. Depressive symptoms in junior doctors: a follow-up study on work-related determinants. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012;85(5):559-70.

186. Fujiwara T, Kawachi I. A prospective study of individual-level social capital and major depression in the United States. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2008;62(7):627-33.
187. Lee HE, Kim HR, Kong JO, Jang TW, Myong JP, Koo JW, et al. Weekend work and depressive symptoms among Korean employees. *Chronobiol Int*. 2015;32(2):262-9.
188. Sen S, Kranzler HR, Krystal JH, Speller H, Chan G, Gelernter J, et al. A prospective cohort study investigating factors associated with depression during medical internship. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(6):557-65.
189. Godin I, Kornitzer M, Clumeck N, Linkowski P, Valente F, Kittel F. Gender specificity in the prediction of clinically diagnosed depression: Results of a large cohort of Belgian workers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology: The International Journal for Research in Social and Genetic Epidemiology and Mental Health Services*. 2009;44(7):592-600.
190. DeSanto Iennaco J, Cullen MR, Cantley L, Slade MD, Fiellin M, Kasl SV. Effects of externally rated job demand and control on depression diagnosis claims in an industrial cohort. *Am J Epidemiol*. 2010;171(3):303-11.
191. Alterman T, Grosch J, Chen X, Chrislip D, Petersen M, Krieg E, et al. Examining Associations Between Job Characteristics and Health: Linking Data From the Occupational Information Network (O*NET) to Two US National Health Surveys. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2008;50(12):1401-13.
192. Dragano N, He Y, Moebus S, Jockel KH, Erbel R, Siegrist J. Two models of job stress and depressive symptoms. Results from a population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008;43(1):72-8.
193. Mauser-Dorsch H, Eaton WW. Psychosocial work environment and depression: Epidemiologic assessment of the demand-control model. *American Journal of Public Health*. 2000;90(11):1765-70.
194. Melchior M, Caspi A, Milne BJ, Danese A, Poulton R, Moffitt TE. Work stress precipitates depression and anxiety in young, working women and men. *Psychological Medicine*. 2007;37(8):1119-29.
195. Mezuk B, Bohnert AS, Ratliff S, Zivin K. Job strain, depressive symptoms, and drinking behavior among older adults: results from the health and retirement study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011;66(4):426-34.
196. Nakao M, Yano E. A comparative study of behavioural, physical and mental health status between term-limited and tenure-tracking employees in a population of Japanese male researchers. *Public Health*. 2006;120(4):373-9.
197. Ibrahim S, Smith P, Muntaner C. A multi-group cross-lagged analyses of work stressors and health using Canadian national sample. *Social Science & Medicine*. 2009;68(1):49-59.
198. Ahola K, Vuori J, Toppinen-Tanner S, Mutanen P, Honkonen T. Resource-enhancing group intervention against depression at workplace: who benefits? A randomised controlled study with a 7-month follow-up. *Occup Environ Med*. 2012;69(12):870-6.
199. Ahola K, Hakanen J. Job strain, burnout, and depressive symptoms: A prospective study among dentists. *Journal of Affective Disorders*. 2007;104(1-3):103-10.

200. Amagasa T, Nakayama T. Relationship between long working hours and depression in two working populations: A structural equation model approach. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2012;54(7):868-74.
201. Clays E, De Bacquer D, Eynen FL, Kornitzer M, Kittel F, De Backer G. Job stress and depression symptoms in middle-aged workers - prospective results from the Belstress study. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 2007;33(4):252-9.
202. Griffin JM, Fuhrer R, Stansfeld SA, Marmot M. The importance of low control at work and home on depression and anxiety: do these effects vary by gender and social class? *Soc Sci Med*. 2002;54(5):783-98.
203. Godin I, Kittel F, Coppieters Y, Siegrist J. A prospective study of cumulative job stress in relation to mental health. *BMC Public Health*. 2005;5.
204. Kato R, Haruyama Y, Endo M, Tsutsumi A, Muto T. Heavy overtime work and depressive disorder among male workers. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(8):622-8.
205. Kim MS, Hong YC, Yook JH, Kang MY. Effects of perceived job insecurity on depression, suicide ideation, and decline in self-rated health in Korea: a population-based panel study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017;90(7):663-71.
206. Kim Y, Kim SS. Job insecurity and depression among automobile sales workers: A longitudinal study in South Korea. *American Journal of Industrial Medicine*. 2018;61(2):140-7.
207. Meneton P, Lemogne C, Herquelot E, Bonenfant S, Czernichow S, Menard J, et al. Primary Cardiovascular Disease Risk Factors Predicted by Poor Working Conditions in the GAZEL Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(7):815-23.
208. Nakata A. Work hours, sleep sufficiency, and prevalence of depression among full-time employees: a community-based cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(5):605-14.
209. Netterstrom B, Blond M, Nielsen M, Rugulies R, Eskelinen L. Development of depressive symptoms and depression during organizational change--a two-year follow-up study of civil servants. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(6):445-8.
210. Niedhammer I, Goldberg M, Leclerc A, Bugel I, David S. Psychosocial factors at work and subsequent depressive symptoms in the Gazel cohort. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(3):197-205.
211. Tomioka K, Morita N, Saeki K, Okamoto N, Kurumatani N. Working hours, occupational stress and depression among physicians. *Occupational Medicine*. 2011;61(3):163-70.
212. Virtanen M, Ferrie JE, Batty GD, Elovainio M, Jokela M, Vahtera J, et al. Socioeconomic and psychosocial adversity in midlife and depressive symptoms post retirement: a 21-year follow-up of the Whitehall II study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(1):99-109.e1.
213. Fushimi M, Saito S, Shimizu T. Prevalence of depressive symptoms and related factors in Japanese employees as measured by the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). *Community mental health journal*. 2013;49(2):236-42.

214. Magnusson Hanson LL, Peristera P, Chungkham HS, Westerlund H. Longitudinal Mediation Modeling of Unhealthy Behaviors as Mediators between Workplace Demands/Support and Depressive Symptoms. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0169276.
215. Magnusson Hanson LL, Peristera P, Chungkham HS, Westerlund H. Psychosocial work characteristics, sleep disturbances and risk of subsequent depressive symptoms: a study of time-varying effect modification. *J Sleep Res*. 2017;26(3):266-76.
216. Madsen IE, Jorgensen AF, Borritz M, Nielsen ML, Rugulies R. Is the association between high strain work and depressive symptoms modified by private life social support: a cohort study of 1,074 Danish employees? *BMC Public Health*. 2014;14:698.
217. Lunau T, Wahrendorf M, Muller A, Wright B, Dragano N. Do resources buffer the prospective association of psychosocial work stress with depression? Longitudinal evidence from ageing workers. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(2):183-91.
218. Siegrist J, Lunau T, Wahrendorf M, Dragano N. Depressive symptoms and psychosocial stress at work among older employees in three continents. *Global Health*. 2012;8:27.
219. Dragano N, Siegrist J, Wahrendorf M. Welfare regimes, labour policies and unhealthy psychosocial working conditions: A comparative study with 9917 older employees from 12 European countries. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2011;65(9):793-9.
220. Lunau T, Wahrendorf M, Dragano N, Siegrist J. Work stress and depressive symptoms in older employees: impact of national labour and social policies. *BMC Public Health*. 2013;13:1086.
221. Oksanen T, Kouvonen A, Vahtera J, Virtanen M, Kivimaki M. Prospective study of workplace social capital and depression: are vertical and horizontal components equally important? *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2010;64(8):684-9.
222. Sinokki M, Hinkka K, Ahola K, Koskinen S, Kivimaki M, Honkonen T, et al. The association of social support at work and in private life with mental health and antidepressant use: the Health 2000 Study. *J Affect Disord*. 2009;115(1-2):36-45.
223. Virtanen M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Stansfeld SA, Marmot MG, et al. Long working hours and symptoms of anxiety and depression: a 5-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2011;41(12):2485-94.
224. Wang J, Schmitz N. Does job strain interact with psychosocial factors outside of the workplace in relation to the risk of major depression? The Canadian National Population Health Survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology: The International Journal for Research in Social and Genetic Epidemiology and Mental Health Services*. 2011;46(7):577-84.
225. Stoetzer U, Ahlberg G, Johansson G, Bergman P, Hallsten L, Forsell Y, et al. Problematic interpersonal relationships at work and depression: a Swedish prospective cohort study. *J Occup Health*. 2009;51(2):144-51.
226. Ramirez Basco M, Bostic JQ, Davies D, Rush AJ, Witte B, Hendrickse W, et al. Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1599-605.

227. Miller PR, Dasher R, Collins R, Griffiths P, Brown F. Inpatient diagnostic assessments: 1. Accuracy of structured vs. unstructured interviews. *Psychiatry Res.* 2001;105(3):255-64.
228. Taiminen T, Ranta K, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, et al. Comparison of clinical and best-estimate research DSM-IV diagnoses in a Finnish sample of first-admission psychosis and severe affective disorder. *Nord J Psychiatry.* 2001;55(2):107-11.
229. Andreas S, Theisen P, Mestel R, Koch U, Schulz H. Validity of routine clinical DSM-IV diagnoses (Axis I/II) in inpatients with mental disorders. *Psychiatry Res.* 2009;170(2-3):252-5.
230. Davis KA, Sudlow CL, Hotopf M. Can mental health diagnoses in administrative data be used for research? A systematic review of the accuracy of routinely collected diagnoses. *BMC psychiatry.* 2016;16:263.
231. Bock C, Bukh JD, Vinberg M, Gether U, Kessing LV. Validity of the diagnosis of a single depressive episode in a case register. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH.* 2009;5:4.
232. Nordgaard J, Jessen K, Sæbye D, Parnas J. Variability in clinical diagnoses during the ICD-8 and ICD-10 era. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;51:1293-9.
233. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2009;374(9690):609-19.
234. Berardi D, Menchetti M, Cevenini N, Scaini S, Versari M, De Ronchi D. Increased recognition of depression in primary care. Comparison between primary-care physician and ICD-10 diagnosis of depression. *Psychother Psychosom.* 2005;74(4):225-30.
235. Fernandez A, Pinto-Meza A, Bellon JA, Roura-Poch P, Haro JM, Autonell J, et al. Is major depression adequately diagnosed and treated by general practitioners? Results from an epidemiological study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(2):201-9.
236. Theorell T, Hammarstrom A, Aronsson G, Traskman Bendz L, Grape T, Hogstedt C, et al. A systematic review including meta-analysis of work environment and depressive symptoms. *BMC Public Health.* 2015;15:738.
237. Aalto-Setälä T, Haarasilta L, Marttunen M, Tuulio-Henriksson A, Poikolainen K, Aro H, et al. Major depressive episode among young adults: CIDI-SF versus SCAN consensus diagnoses. *Psychol Med.* 2002;32(7):1309-14.
238. Jahn R, Baumgartner JS, van den Nest M, Friedrich F, Alexandrowicz RW, Wancata J. [Criterion Validity of the German Version of the CES-D in the General Population]. *Psychiatrische Praxis.* 2018;45(8):434-42.
239. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155431.
240. Abiodun O. A validity study of the Hospital Anxiety and Depression Scale in general hospital units and a community sample in Nigeria. *British Journal of Psychiatry.* 1994;165(5):669-72.

241. Kjærgaard M, Wang CEA, Waterloo K, Jorde R. A study of the psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II, the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample from a healthy population. *Scandinavian journal of psychology*. 2014;55:83-9.
242. Forsell Y. The Major Depression Inventory versus Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry in a population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40(3):209-13.
243. Rumpf HJ, Meyer C, Hapke U, John U. Screening for mental health: validity of the MHI-5 using DSM-IV Axis I psychiatric disorders as gold standard. *Psychiatry Res*. 2001;105(3):243-53.
244. Holmes WC. A short, psychiatric, case-finding measure for HIV seropositive outpatients: performance characteristics of the 5-item mental health subscale of the SF-20 in a male, seropositive sample. *Med Care*. 1998;36(2):237-43.
245. Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord*. 2004;78(2):131-40.
246. Ruiz_Grosso P, Mola CL, Vega-Dienstmaier JM, Arevalo JA, Chavez K, Vilela A, et al. Validation of the Spanish Center for Epidemiological Studies Depression and Zung Self-Rating Depression Scales: A Comparative Validation Study. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e45413.

Eksterne bedømmelser

Eksterne bedømmelser med besvarelser

Reviewer #1:

Lars Vedel Kessing, professor, MD, DMSc.
Psychiatric Center Copenhagen
Department O, 6233
Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark
and
University of Copenhagen, Faculty of Health and Medical Sciences

Are depressive disorders caused by long-lasting stress at work? Systematic review and meta-analysis.

The Danish Labour Market Insurance and Occupational Diseases Committee commissioned this review aiming to address causality of long-lasting stress at work and depression.

The authors of the systematic review and meta-analysis are well suited for undertaking the task including several professors of occupational and environmental medicine and two professors of psychiatry from Denmark, Ireland and United Kingdom. Overall, the review and meta-analysis are conducted according to state of the art and is clearly and thoroughly described including 4 tables, 12 forest plots of 12 different specific exposure measures of work strain and 5 supplemental appendixes.

The title of the review may be misread suggesting that long-lasting stress at work is 'the cause itself of depression. I suggest revising to "Does long-lasting stress at work cause depression?" (or more in accordance with the design of the included original studies "Does long-lasting stress at work increase the risk of developing depression?" although the Danish labour market authorities may not prefer this).

Response: We do not see the problem of misreading the title. We want the title to include "depressive disorders", not only "depression", and "cause", not only "risk factor". The alternative could then be "Does long-lasting stress at work cause depressive disorders" which is essentially the same as the present title.

The Abstract

The Abstract is concise and short. There is some inconsistency between the inclusion criteria limiting the search to studies with a longitudinal design and the results including 5 cross-sectional studies, see e.g. the Abstract.

Response: We changed the abstract to specify that "we limited our selection of studies to those with a longitudinal design", see below.

The aim of the review and meta-analysis

The aim of the review and meta-analysis is clearly described in the Abstract as to assess the evidence for a causal association between psychosocial factors at work and depressive disorders as defined by the international classifications of mental disorders. The aim is not described in the review as such and it is suggested to add a paragraph here as well also elaborating shortly on (the

good) reasons and arguments for limiting the association to “depressive disorders as defined by the international classifications of mental disorders” as this is central for the Discussion and interpretation of the findings.

Response: We think that the aim is implicitly, but clearly, specified in the second paragraph of the introduction: “The Danish Labour Market Insurance and Occupational Diseases Committee therefore commissioned this review to evaluate the strength of evidence that long-lasting stress at work causes the development of depressive disorders

Introduction and background

The section is short and concise including short relevant sections on the ascertainment of diagnoses of major depression, the clinical course, epidemiology and risk factors for depressive disorders. The latter section on risk factors importantly highlights previous depressive episodes and subthreshold symptoms of depression as strong risk factors for new depressive episodes.

It is summarised that in the last decade there have been five systematic reviews of cohort studies on the relation between “clinical” depression and psychosocial factors at work, but none made explicit statements on causality although one concluded that methodological limitations precluded causal inference for demonstrated associations. It is clearly described that the current review focused on the evidence for a causal association of major depression with a range of psychosocial factors at work, considering the validity of diagnostic methods, adjustment for potential confounders and potential bias from non-independent assessments of exposure and outcome.

Methods

The literature search included original peer-reviewed full text papers in English that provided quantitative risk estimates for measures of depression in relation to psychosocial aspects of work. PubMed, PsycNET and Web of Science was searched. The search could have included Embase although this database is focused on biomedicine. The review was conducted and reported in accordance with the preferred reporting method for systematic reviews (PRISMA) and the study protocol was registered at PROSPERO.

Exposures were adequately defined by search terms covering a large range of psychosocial factors at work from. Outcomes were defined by search terms combining depressive disorders and depression with work-related stress, work, occupation, job and employment.

Somewhat in contrast to the description in the Abstract, the study design is here defined by search terms including cohort, prospective, longitudinal, intervention, case-crossover, case-control, cross-sectional, case-only, survey or intervention studies.

Response: The reviewer is right. We changed the abstract to specify that “we limited our selection of studies to those with a longitudinal design”.

Exclusion criteria are clearly described as studies on depression in relation to post-traumatic stress disorder and pregnancy. The selection of studies is described in detail, as well as data extraction on type of exposure and potential confounders including age, sex, previous depression, depression at baseline, depressive symptoms at baseline, family history of depression, neuroticism/ personality, recent life-events, living alone/marital status, childhood adversities, socio-economic status (SES), and somatic illness/self-rated poor health.

Study quality was adequately assessed. Completeness of reporting was assessed by two authors with respect to study design, sampling procedures, inclusions and exclusions, participation rates,

outcomes and statistical analysis. Each of us scored approximately half of the studies after initial calibration based on five studies.

Meta-analysis of risk estimates was performed by application of random effects modelling separately to each set of exposure-specific estimates, with weighting by the inverse variance of each estimate. Summary risk estimates are presented regardless of tests for heterogeneity since all studies were qualitatively heterogeneous.

Results

Results are systematically and adequately presented including 54 identified studies on the relationships between 19 psychosocial factors at work and 11 measures of depression. A detailed account of exclusions is presented including a flow chart of the selection of the 56 papers.

Exposures were assessed by self-report in 44 studies and by participant-independent methods (work-unit, job-exposure-matrix or register information) in nine studies.

Outcome measures of depression were based on structured interviews, questionnaires and antidepressant treatment in 15, 16 and 16 studies, respectively. Only three studies were based exclusively on a semi-structured interview (SCAN). Only eleven studies controlled for five or more of these potential confounders.

Further descriptive characteristics, overall and by specific studies, are presented in Supplemental material, Appendix 3. Relative risk estimates for the relation between specific exposures and measures of depression are clearly presented in 13 Forest plots, ordered by method of exposure and outcome assessment. The Forest plots demonstrate, that risk estimates refer to associations between outcomes and exposures measured by very heterogeneous methods. Table 3 nicely summaries the main findings from Forest and Funnel plots of the 19 exposures that were assessed. Table 3 also shows a summary measure of adjustment for ten potentially important confounders by counting the number of studies and risk estimates with adjustment for five or more of these. Finally, Table 3 also shows whether Funnel plots indicated publication bias that favored publication of risk estimates above unity. The completeness of reporting was scored as generally high.

Discussion

The discussion is balanced and nuanced discussing whether the generally positive associations are likely to reflect causal effects of occupational psychosocial factors on depression, or could they be explained by a combination of random sampling error, residual confounding and bias. It is cautiously stated that the identified 54 studies on the relationships between 19 psychosocial factors at work and 11 measures of depression provide a rough guide to the direction and strength of associations, but the effect sizes cannot be related to any single scale of exposure. It is correctly mentioned that although the summary risk estimates were above unity for all but one of the 19 exposures examined, relative risks of the magnitude that were observed could arise from fairly minor degrees of bias and confounding related to for example study setting, participation, design and methods, even if well controlled for by established potential confounders.

As discussed by the authors, it is a limitation that exposures were self-reported in 44 studies while their risk estimates may be inflated due to common method bias. Although a few studies tried to reduce this type of bias by temporal separation of the assessment of exposure and outcome or by adjustment for personality aspects or baseline symptoms of distress the authors are correct in concluding that the effectiveness of such approaches is uncertain.

Personality aspects such as neuroticism are correctly described as a bias that may influence the perception of exposure and further represent risk factors for depressive disorders. Reverse causation is adequately discussed as a possible mechanism in the identified studies.

Potential misclassification of exposure is thoroughly discussed as only one study used an objective measure of exposure, - bed occupancy above the norm as a measure of work load, which was strongly associated with antidepressant treatment. All other exposure measures were based on individual perceptions of the work environment and may be misclassified. It is further correctly stated that the heterogeneity of exposure measures and the generally poor reporting of their distribution characteristics and category cut points makes it difficult to compare results from different studies.

It is highlighted that only three studies diagnosed major depression exclusively by a semi-structured clinical interview. It is added that further analyses showed that under circumstances similar to those of many studies included in the review, it was plausible that relative risks up to 1.50 could occur in the absence of any true association between major depression and the exposure, if exposure was associated with false positives.

The authors correctly argue that it is not unlikely that positive associations between psychosocial factors at work and measures of depression with high false positive rates could be inflated and possibly even explained by an association with depressive symptoms.

In relation to potential confounders the authors are highly correct in stressing a previous or current depressive episode as a strong potential confounder for the relation between exposure and measures of depression in the studies and that studies did not adequately take this into account in the design or analyses.

Conclusion on causality for specific exposures

After clearly summarizing the study findings within each work strain the authors classify the studies overall according to a scheme developed by the Danish Labour Market Insurance and Occupational Diseases Committee into the Group of limited evidence for a causal association stating the following: "A causal association is possible. A positive relation between exposure to a risk factor and outcome has been observed in several epidemiologic studies. It is not unlikely that this association can be explained by chance, bias or confounding". The authors have argued in a scientifically balanced way for this Group choice.

Overall the paper reflects state of the art within systematic reviews and meta-analyses with stringent methods and balanced discussions and conclusions. The paper illustrates the group of authors large overview and expertise within the area of occupational medicine and psychiatry and correctly conclude "that taking statistical uncertainties and the potential for bias and confounding into account, it is not possible to conclude with confidence that any of the psychosocial exposures at work included in this review is a likely cause of major depression or that there is sufficient evidence to conclude that a causal relationship for any of the exposures is unlikely".

Reviewer #2:

Gunnar Ahlborg Jr MD, PhD

Associate professor and Specialist in Occupational and Environmental Medicine

Institute of Stress Medicine, Gothenburg, Sweden

Review of the manuscript: Are depressive disorders caused by long-lasting stress at work? - Systematic review and meta-analysis by Mikkelsen et al.

This review is based on the manuscript including supplementary material (Appendix 1-5 and forest plots). Also a description of the review project was read.

Context and aim

The background of the systematic review is somewhat special. It is the result of a request from Danish authorities for an updated scientific assessment of “the potential causality between straining and long-lasting, stressful exposures in the workplace and the development of mental disease in the form of depression and stress disorder (apart from posttraumatic stress disorder)”. The overarching aim is to provide updated information as basis for administrative-legal decisions regarding possible recognition and compensation of major depression and unspecific stress reactions as occupational disorders according to the Danish law. Thus causation is in focus with rigorous demands on quality and transparency in the assessments and clarity in presentation of the results.

The present manuscript focuses on depressive disorders since the authors decided that there is a fundamental difference between depression and stress disorders as the latter diagnoses include an exposure criterion, which calls for a somewhat different approach. This seems logical and well motivated. The aim is clearly stated early in the introduction as “to evaluate the strength of evidence that long-lasting stress at work causes the development of depressive disorders”.

Structure and readability of the manuscript

The manuscript is easy to read and has a clear and logical structure. However, the total material relevant for evaluating the assessment is large and therefore much of the details are provided in Appendix 1-5, which seems a necessary choice.

Introduction and background

In the introduction the authors state which specific depressive disorders they include in their assessment. The motivation for their choice is that they “found no relevant studies on other specific depressive disorders”, indicating that this limitation was made after literature search. This could be confusing to the reader since these “other specific depressive disorders” are not given. According to the project description (supplied by the authors) the diagnosis Dysthymia (F34.1) was to be

included, and perhaps this is one of these other specific diagnoses? A more conventional approach in the introduction would be to give a short overview of depressive disorders, the diagnoses available in the two classification systems (here a subheading, Classification of depressive disorders, could be used) with the example of their differences as presented in Table 1. This would also clarify the reference to the GBD-study in the second sentence (the latest GBD-study 2017 is found in the Lancet 2018 and 2019). *Response: We think it would be too much detail to cover all depressive disorders in the two classification systems. Our reference to the Global Burden of Disease (GBD)-study is specific in relation to major depressive disorder, - not to all depressive disorders. GBD results in the Lancet 2018 and 2019 do not cover major depression worldwide.*

The different ways to diagnose depression, its clinical course, prevalence estimates in different populations, and established non-occupational risk factors are presented briefly but correctly with references. Co-morbidity e.g. with anxiety, which is common in cases of mental illness including depression disorders, could also be mentioned here.

Response: We added, under the paragraph on Clinical course that persons with major depression often suffer from “co-morbid mental disorders, especially anxiety disorders”.

The paragraph on Psychosocial factors contains several statements without references. For readers familiar with this field this may be no problem, however.

Response: There are no generic reviews to refer to. We consider that presentation of each psychosocial exposure with references would be too lengthy and detailed for the purpose of this review.

The paragraph on Previous reviews present recent publications focusing on clinical depression, as in the present review. There are other reviews including depressive symptoms as outcome, but these fall outside the scope of this manuscript.

Response: We referred to a recent meta-analysis of depressive symptoms in relation to psychosocial factors at work in Supplemental material, Appendix 4, Diagnostic misclassification and bias (third paragraph).

The last paragraph restates clearly the aim along with the quality aspects considered crucial for the conclusions.

(A minor lay-out comment is that the sub-headings in this first part of the manuscript supposedly will be made congruent with the other parts in the publication process)

Response: Corrected

Methods

It is a strength (and nowadays a requirement) that the review is registered at PROSPERO and that the authors state that it is conducted and reported in accordance with an established standard for systematic reviews (PRISMA). The study protocol was thus made available before the start of data collection and analysis which is a quality criterion for scientific reviews and meta-analyses.

Literature search

Only publications in the English language was searched for, which explains the restriction to the three databases selected. Some feel this to be a limitation in the search for best available evidence (Duchaine 2019), but the yield from an extension to other languages is unknown. It may be noted that several of the included studies have a Danish connection, also among the reviews mentioned above. But this is of course due to the focused interest among researchers and stakeholders in Denmark and adds to the relevance for the latter group. The decision to search in reference lists but not in “grey” literature is acceptable in this type of review. The literature search is well described and details about search terms in the three databases used are presented in Appendix 1.

Response: Danish studies and references have not been selected by other methods than other language studies or reviews. The reason that there are many Danish studies is simply because they are many.

Selection of studies

It is recommended that at least two reviewers independently assess the retrieved papers, and this was the intention according to the study protocol. It was adhered to in the examination of the abstracts, but the assessment of the full-text papers was divided between two of the authors. The authors explain that this deviation from the protocol was justified since “the criteria for exclusion were specific and objective”. This may be acceptable, even though exclusion criteria were numerous and the risk of mistakes by misreading would be even smaller with two readers. After “initial calibration” a similar division between the same two authors was made in the assessment of completeness of reporting (in the paragraph on assessment of study quality).

The flow chart in Appendix 2 is very clear and the thorough description of reasons for the exclusion of studies makes the authors choices transparent. This is especially important regarding overlapping studies and studies originating from the same database. The choices were made to maximize the extraction of information relevant in each case and seem well discussed and motivated (even though other reviewers may have reasoned differently in some cases). The decision to set the upper limit for acceptable prevalence of depression at baseline (or follow-up) at 10% is arbitrary but seems reasonable when focusing on clinical depression. The exclusion/inclusion criteria regarding exposure and study design seem acceptable. For work hours and shift work cross-sectional and case-control studies were accepted, but it is unclear whether this also applied to night work.

Response: It also applies to night work, as stated now in the abstract (see above), and we have inserted night work also in the paragraph Selection of studies.

Data extraction

The information extracted from the included papers is presented clearly in the text and the number of studies with selected characteristics is found in Appendix 3, Table 3.1. Details about each study regarding design, population, exposure, and outcome assessment is given in Table 3.2, and confounders accounted for in Table 3.3.

Meta-analyses

The meta-analysis of risk estimates is presented without references, except for statistical package used. The method is appropriate and the description is straightforward, however, including the motivations for the illustrating plots.

Response: A reference to the meta-analytic method has now been included.

Results

Some comments on the presentation of the results from the literature search has already been made above. Single exposures studied in only one or two papers were not considered, implicitly because of the requirement in the causality criteria of “several epidemiologic studies”.

Description of the selected literature

The 54 studies in 51 papers are described in terms of methods of exposure and outcome assessment and confounders controlled for in Table 2. It is confusing for the reader that the numbers given in the text for self-reported exposure and participant-independent methods does not add up to 54. In the table it can be read that one study used both methods and this could be added in the text (otherwise the correct numbers would be 45 and 10 studies).

Response: The figures in the text are correct. We did not repeat the table information that one study used both methods, but since this was considered as confusing we have added that in the text.

Also, the comment in the text concerning outcome assessment that “only three studies were based exclusively on a semi-structured interview (SCAN)” could be followed by a comment on the special cases using mixed methods, which all included SCAN.

Response: We have added: “Three studies on bullying assessed depression partly by SCAN and partly by the MDI-algorithm because they merged data from two different studies”.

The decision to put focus on controlling for five or more of the specified confounders seem arbitrary, since no reference is given.

Response: The text is meant as a summary of Table 2, and the cut-point is of course arbitrary. We changed the text so that it summarises Table 2 for two cut points: “Twenty-four studies controlled for four or more of these potential confounders, and fifteen for four or more.”

Risk estimates related to a single exposure assessment

The use of forest plots and ordering them by method of exposure and outcome assessment is very illustrative of the heterogeneous picture behind the meta-analytic summary estimates. The authors propose that these estimates and their 95% confidence limits convey useful summary information on direction and size of associations, and also used them “in a cautious assessment of the average divergence from unity and of the consistency of results across studies”. For the latter the confidence interval contain the information needed, but the authors went on to calculate a ratio by dividing the upper limit with the lower and then by arbitrary cut-off values of this ratio categorized them into low, medium, and high consistency. The rationale for this procedure is not presented but supposedly it is meant as a pedagogic help for the reader. Since no reference is given it is probably an invention of the authors for this paper. If so, it could be stated even more clearly. Table 3 is very comprehensive and informative, however.

Response: Yes, it is meant as a help to the reader to assess the level of consistency. It is clearly stated that the division into three levels is based on arbitrary cut-points, which we think sufficiently indicates that cut points were made by the authors.

Repeated exposure and changes in exposure

The text is informative but demanding due to the many different alternative situations presented. Table 4 is therefore very helpful and clear.

Assessment of study quality

It is stated that the two authors assessing the completeness of reporting agreed that it was “generally high”, and that they decided not to pursue this aspect further since other aspects were considered more important. This short statement leaves the reader with some uncertainty e.g. if it was similarly true for all the aspects mentioned in the methods section, and about the discrepancy between the two authors.

Response: We have included the figures, and the first sentence now reads: “The average sum score for completeness of reporting was 6.3 (range 5-7) for SM and 5.5 (range 3-7) for JPB. We decided not to pursue this difference further,”.

Discussion

This section first summarize the findings and repeat the question to be answered by the review. In the two sentences regarding random sampling error it should be clarified that this relates to the confidence limits of the summary estimates.

Response: We write: “Random sampling error alone is unlikely to be an explanation where the lower 95% confidence for a risk estimate exceeds one”. *We think that this should be sufficient to clarify that random sampling error relates to the confidence limitst of the summary estimates.*

Dependence between assessment of exposure and outcome

(An option would be to have this part after the discussion of exposure and outcome) *Response: We think that the following discussion parts depend to some degree on the presentation of common method bias early in the discussion.*

Here the problem of common method bias is discussed since many of the studies relied on self-reported exposure and outcome. The authors consider the effectiveness of the approaches to reduce the risk of such bias in some studies to be uncertain. Maybe a reference to any epidemiologic literature discussing this could be given in support of such statement. *Response: We are not aware of studies that examine common method bias after attempts to remove/reduce it by methods which in the end do not make exposure and outcome independent.*

Exposure

This part presents the different biases related to assessment of exposure and discuss these in a sufficient way. The problem of simultaneous, multiple exposures, inherent in most studies of psychosocial factors, could be commented on, however. In the special context of this review, asking for evidence of risk for single factors, or combination of components of theoretical work environment models, such a discussion seems necessary.

Response: We agree and have added this paragraph: “Workers are simultaneously exposed to a multitude of psychosocial exposures at work. Most studies considered only effects of single exposures or a few selected exposures. A few studies considered more factors simultaneously in their analyses. However, data were too sparse to evaluate the relative strengths and combined effects of simultaneous exposures

except for job strain and effort-reward-imbalance. Unfortunately, the effects of these composite exposures were only reported without adjustment for the effects of their components, and their reported combined effect may therefore be biased and even due to only one of the two components.”

Outcome

Since only a small minority of the included studies used the “golden standard” to diagnose major depression the discussion about sensitivity and specificity of the other assessments is well motivated. Here the authors refer to exploratory calculations presented in Appendix 4, of potential effects of misclassification of outcome in terms of false positive and false negative rates resulting from the different methods used. This presentation has the form of a short paper (could probably be published separately after little extension) and supports the importance of acknowledging and estimating the possible impact of misclassification bias on risk estimates. As stated, it is highly likely that this is an even bigger problem in studies of depressive symptoms.

Confounding

The lack of control for several well-known potential confounders in so many of the studies is somewhat appalling. Marital/single status and SES are more often controlled for compared to previous depression or depression at baseline, although the latter two probably are more potent confounders. The authors conclusion in the last sentence that “residual confounding is not unlikely” is probably an understatement.

Conclusion on causality for specific exposures

Here the authors in a logical way discuss the results regarding each of the specific exposures in terms of causality. If the exposure had an increased risk estimate with a lower confidence limit below or close to unity the association was considered possibly due to chance. Low consistency in risk estimates, self-reported exposure, and low control of confounders were other limitations compromising conclusions on causality. In a few cases one of several studies of an exposure was regarded as high quality, but according to the criteria used for evidence more than two such studies are needed for causal inference. The summary statement based on the limitations discussed that “there were too few studies for which it seemed unlikely that the increased risk estimates could not be explained by chance, bias or confounding” seems well motivated.

Thus, in my opinion, the authors final conclusion and suggested category for evidence of a causal association seems justifiable, based on the findings of this high quality review.