

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af bipolar lidelse

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af bipolar lidelse under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	7. september 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 202386 Offentliggjort: September 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	7
6 Metode	9
7 Effekt og bivirkninger	13
7.1 Effekt ved manisk episode.....	13
7.2 Effekt ved blandingstilstand	18
7.3 Effekt ved depressiv episode	20
7.4 Effekt ved vedligeholdelsesbehandling	25
7.5 Bivirkninger.....	32
7.6 Effekt og bivirkninger hos børn og unge.....	36
7.7 Effekt og bivirkninger hos ældre	40
7.8 Graviditet.....	41
8 Adherence	42
9 Håndtering af lægemidlerne (interaktioner).....	44
10 Værdier og præferencer.....	46
11 Anbefalinger vedr. lægemiddelvalg.....	47
11.1 Bipolar lidelse type I.....	47
11.2 Bipolar lidelse type II.....	53
11.3 Børn og unge.....	54
11.4 Ældre	54
11.5 Gravide.....	55
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	55
13 Kriterier for igangsætning af behandling	56
13.1 Kriterier for igangsætning af behandling hos børn og unge	58
14 Monitorering af effekt og bivirkninger (TDM)	59
15 Kriterier for skift af behandling (herunder ECT).....	60
16 Kriterier for seponering af behandling.....	62
17 Algoritme.....	62
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	63

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	63
20 Referencer	64
21 Fagudvalgets sammensætning	74
22 Ændringslog	74
23 Bilag	74
Bilag 1: Oversigt over anbefalinger for lægemiddelvalg i guidelines	75
Bilag 2: Litteratursøgning- og udvælgelse	79
Bilag 3: Oversigt over inkluderede RCT- børn og unge	84
Bilag 4: Oversigt over vigtige interaktioner	85

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

I dette baggrundsnotat vurderes effekt og bivirkninger, samt praktiske forhold af relevans for valg af lægemidler til behandling af bipolar lidelse hos voksne samt børn og unge. Endvidere vurderes den kliniske anvendelighed af Therapeutic Drug Monitoring (TDM).

Generelle forhold omkring igangsætning, skift og seponering af behandling, samt indikation for anvendelse af ECT berøres kort, hvorimod den praktiske anvendelse af de enkelte lægemidler falder uden for formålet med baggrundsnotatet. For oplysninger herom henvises til de respektive produktresuméer eller promedicin.dk.

De relevante afsnit vedr. børn og unge kan endvidere findes i et særskilt appendix.

2 RADS anbefalinger

Følgende anbefalinger angiver de lægemidler, der kan anvendes som 1. valg for størstedelen af patienterne. For den enkelte patient afhænger valget endvidere af individuelle forhold, fx tidligere behandlingsrespons, tidligere bivirkninger og patientpræference (se afsnit 11 vedr. forbehold for anbefaling).

Voksne med bipolar lidelse type I:

Manisk episode: 1. valg:

- Lithium, aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon eller valproat (valproat dog ikke til fertile kvinder).

Depressiv episode: 1. valg

- Lithium, quetiapin eller lamotrigin.

Vedligeholdelsesbehandling: 1. valg

- Lithium til at forebygge mani og/eller depression
- Quetiapin til at forebygge mani og/eller depression, hvis der tidligere har været god effekt og tolerabilitet ved akut behandling af hhv. mani og/eller depression
- Aripiprazol til at forebygge mani, hvis der var god effekt og tolerabilitet ved akut behandling af mani
- Lamotrigin til især at forebygge depression, hvis der tidligere har været i det mindste god tolerabilitet ved akut behandling.

Voksne med bipolar lidelse type II:

Depressiv episode: 1. valg

- Lithium, quetiapin eller lamotrigin.

Vedligeholdelsesbehandling: 1. valg

- Lithium
- Quetiapin eller lamotrigin (såfremt der har været god effekt og tolerabilitet ved behandling af akut depressiv episode)

Børn og unge med bipolar lidelse type I eller II

Manisk episode: 1. valg:

- Lithium, aripiprazol, quetiapin eller risperidon

For depressiv episode og vedligeholdelsebehandling:

- Pga. manglende evidens for effekt henvises til anbefalingerne for voksne.

3 Forkortelser

EPS:	Ekstrapyramidale symptomer (bivirkninger)
HAMD:	Hamilton Depressionsscale
MADRS:	Montgomery Åsberg Depression Scale
MRS:	Mania Rating Scale
NNH:	Number Needed to Harm
NKR:	National Klinisk Retningslinje (Sundhedsstyrelsen)
NNT:	Number Needed to Treat
RCT	Randomiseret kontrolleret studie
SADS-CB:	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Bipolar Scale
SSRI:	Selectiv Serotonine Reuptake Inhibitor
TCA:	Tricykliske Antidepressiva
YMRS:	Young Mania Rating Scale

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Bipolar lidelse er karakteriseret ved episoder, hvor patientens stemningsleje, tankeindhold og aktivitetsniveau er tydeligt ændret enten i manisk retning typisk med opstemthed, øget energi og øget selvurdering eller i depressiv retning med nedtrykthed, nedsat energi og nedsat selvurdering. ICD-10 diagnoserne bipolar lidelse (F31) og enkeltstående mani (F30) omfatter tilsammen DSM-5 diagnoserne bipolar lidelse type I og II.

Bipolar lidelse type I er defineret ved tilstedeværelsen af mindst én manisk episode (eller blandingsepisode med fuld mani), som bipolar lidelse type II defineret ved mindst én hypomani (og ingen tidligere maniske episoder) samt mindst én major depression (svarende til en behandlingskrævende depression). Herudover rummer F31 sygdomsforløb, hvor der forekommer mindst to sygdomsepisoder, hvoraf den ene blot skal være en hypomani eller en blandingstilstand, defineret relativt bredt. Da de fleste undersøgelser er baseret på den nævnte DSM-inddeling af bipolar lidelse, som også klinisk giver god mening, vil der i det følgende blive henvist hertil.

Bipolar lidelse forekommer hos 1-2 % af befolkningen svarende til, at 40.000-80.000 af voksne danskere lider af sygdommen (ca. 1 % af bipolar lidelse type I og 1 % af bipolar lidelse type II). Sygdommen kan debutere i alle aldre, men præsenterer sig typisk i 20-års-alderen.

Efter første maniske enkeltepisode udvikler mere end 90 % nye affektive episoder (1). Sygdomsepisoder, både maniske, depressive og blandingsepisoder, er alvorlige og medfører øget risiko for udvikling af både medicinske og psykiatriske følgetilstande. Langtidsforløbet af sygdommen har væsentlig indvirkning på patienternes liv (uddannelse, arbejde, relationer, familieliv, m.v.). Patienter med bipolar lidelse har således øget risiko for nedsat livskvalitet og funktionsevne, arbejdsløshed, kognitive vanskeligheder og selvmord. Den forventede levetid er nedsat med 8-12 år grundet selvmord, ulykker og somatisk komorbiditet ligesom effekter af medicin ikke kan udelukkes (2,3).

I to naturalistiske follow-up studier, hvor patienterne modtog medicinsk behandling, var depressive episoder tre gange hyppigere end maniske episoder ved bipolar lidelse, og patienterne havde depressive symptomer en tredjedel af tiden (4,5). Risikoen for nye episoder øges efter hver episode, uanset om disse er maniske eller depressive (6).

Medicinsk behandling

Den medicinske behandling af bipolar lidelse er kompleks og kombinationsbehandling med to eller flere lægemidler er ofte nødvendig. Behandlingen af bipolar lidelse kan inddeles i:

- Den akutte behandling af mani, bipolar depression og blandingstilstand
- Langtidsbehandling (vedligeholdelsesbehandling).

Langtidsbehandling kan inddeles i kontinuationsbehandling efter opnåelse af remission og forebyggende behandling efter opnåelse af recovery (7). Denne inddeling har imidlertid ingen praktiske behandlingsmæssige konsekvenser. I dette notat omtales langtidsbehandling derfor under ét og betegnes som vedligeholdelsesbehandling.

Lægemiddelforbrug

I det seneste årti er der sket betydelige ændringer i den farmakologiske behandling af bipolar lidelse internationalt såvel som i Danmark. I et dansk studie over alle patienter med første kontakt nogensinde til hospitalspsykiatrien med diagnosen enkeltstående mani/bipolar lidelse i perioden 2000 til 2011 (N=3205) blev lægemiddel-udskrivningsmønsteret analyseret (8).

Tabel A herunder viser rækkefølgen af udskrevne lægemiddelklasser (lithium, antiepileptika, antipsykotika og antidepressiva) inden for et givent år efter diagnosen. I år 2000 var lithium det lægemiddel, som først blev udskrevet efter diagnosen, fulgt af antidepressiva og antipsykotika, mens antiepileptika først blev udskrevet på 4. pladsen. I 2011 blev lithium først udskrevet som det 4. lægemiddel. Antipsykotika blev her udskrevet først fulgt af antiepileptika og antidepressiva.

Tabel A: Rækkefølgen af udskrevne recepter for forskellige lægemidler efter diagnose.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
N=3205	207	254	241	279	250	264	267	277	297	316	276	277
Lithium	1	1	2	3	4	4	3	4	3	4	4	4
Antiepileptika	4	4	4	4	3	3	4	3	4	3	3	2
Antipsykotika	3	3	3	1	2	2	2	2	2	1	1	1
Antidepressiva	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	3

Kilde: Data fra lægemiddelstatistikregisteret koblet med data fra Det Psykiatriske Central Register (Kessing et al, 2015 under udarbejdelse).

Andelen af patienter, som ved første kontakt til hospitalspsykiatrien fik diagnosen enkeltstående mani eller bipolar lidelse og som inden for et år fik udskrevet lithium faldt fra 41 % i år 2000 til 34 % i år 2011. Modsat steg andelen af patienter fra år 2000 til år 2011, som fik udskrevet antipsykotika fra 14-37 % til 62-71 % og for antiepileptika fra 18-22 % til 42-68 %, afhængig af bipolar undertype. Andelen af patienter, som fik udskrevet antidepressiva, var uændret mellem 30 og 60 % i hele perioden, afhængig af bipolar undertype.

Tabel B herunder viser de hyppigst anvendte lægemidler til behandling af bipolar lidelse målt som: Andelen af patienter, som ved første kontakt til hospitalspsykiatrien fik diagnosen enkeltstående mani eller bipolar lidelse og som inden for et år (2011) efter diagnosen har indløst mindst én recept på det pågældende lægemiddel. Samme patient kan have indløst recept på mere end ét lægemiddel.

Tabel B: De hyppigst udskrevne lægemidler 1. år efter diagnosen

Lægemiddel	Andel patienter med mindst 1 receptindløsning i året (2011) efter diagnosen
Lithium	34 %
Antipsykotika (total)	62 %
aripiprazol	11 %
olanzapin	14 %
quetiapin	40 %
ziprasidon	1 %
Antiepileptika (total)	57 %
lamotrigin	42 %
valproat	14 %
Antidepressiva (total)	48 %
TCA	2 %
SSRI	24 %
Andre/nyere antidepressiva	22 %

Kilde: Data fra lægemiddelstatistikregisteret koblet med data fra Det Psykiatriske Central Register (8).

Størstedelen af patienterne blev behandlet med flere lægemidler inden for et år efter diagnosen. I år 2011 blev lithium hos 48 % af patienterne kombineret med et andet lægemiddel indenfor mindst en anden lægemiddelklasse (antiepileptika, antipsykotika, antidepressiva). Tilsvarende blev antiepileptika hos 90,8 % af patienterne og antipsykotika hos 98,4 % af patienterne kombineret med et andet lægemiddel fra en anden klasse.

Foreløbige forbrugsanalyser baseret på tal fra Lægemiddelstatistikregisteret (ordiprax.dk) og Amgros apoteksdata tyder på, at der er relativt store forskelle mellem regionerne i forbruget af både lithium og lægemidler som ofte, men ikke kun anvendes ved bipolar lidelse.

Guidelines

For voksne findes en række internationale guidelines for behandling af bipolar lidelse, men der er ikke umiddelbart konsensus om præparatvalg mellem disse. Nationalt har Sundhedsstyrelsen udgivet en national klinisk retningslinje for en specifik klinisk situation (supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression). Implementering af anbefalingerne er dog som udgangspunkt et regionalt ansvar, og monitorering af hvorvidt anbefalingerne implementeres er vanskelig.

Behandling af børn og unge er sparsomt belyst. Der er derfor behov for at udarbejde og implementere klare anbefalinger for farmakologisk behandling af bipolar lidelse hos både børn og voksne, samt mål og opfølgning for rationel farmakoterapi.

Kommissorium

Fagudvalget skal jf. kommissoriet tage stilling til:

- Hvilke lægemidler kan anbefales/ligestilles til behandling af hhv. manisk, depressiv og blandingsepisode?
- Hvilke lægemidler kan anbefales/ligestilles som forebyggelse mod manisk eller depressiv episode (vedligeholdelsesbehandling i stabil fase)?
- Hvilke kombinationsbehandlinger kan anbefales i hhv. manisk, depressiv og vedligeholdelsesfase?
- Hvordan håndteres medicinskift og seponering af behandling anvendt i manisk, depressiv, blandingsfase og vedligeholdelsesfase?
- En monitoreringsmodel til sikring af, at anbefalingerne efterleves.

4.2 Patientgrundlag

Baggrundsnotatet omhandler voksne såvel som børn og unge. Skillelinjen mellem hhv. voksne og børn/unge er fastsat til 18 år svarende til dansk praksis.

De relevante afsnit vedr. børn og unge kan også findes i et samlet appendix.

Voksne

Siden 1995 har omkring 15.000 voksne fået stillet diagnosen bipolar lidelse ved kontakt til hospitalspsykiatrien, ambulant eller ved indlæggelse (estimeret på baggrund af data fra Det Psykiatriske Central register).

Incidensen af bipolar lidelse er ligesom incidensen af andre sygdomme behæftet med en vis usikkerhed. Det anslås i danske (9) og udenlandske lærebøger (10), at incidensen er 10-30 per 100.000 per år blandt personer over 18 år, hvor det lave tal primært refererer til bipolar lidelse type I og det høje til bipolar lidelse type I og II. Det betyder med den usikkerhed der er i undersøgelserne, at der blandt Danmarks godt 4 millioner voksne befolkning vil være mellem 500 og 1000 personer, som debuterer med enkeltstående mani eller bipolar lidelse per år. Region Hovedstaden skønnes at have 1/3 af disse patienter sv.t. 150-300 nye patienter per år, mens de øvrige regioner afhængig af størrelse vil have mellem 50 og 200 nye patienter per år.

Børn og unge

I alt fik 346 børn og unge under 19 år en diagnose med enkeltstående manisk episode/bipolar lidelse i hospitalspsykiatrien fra 1995 til 2012 (11).

De årlige rater af nydiagnosticerede børn og unge under 19 år med enkeltstående manisk episode/bipolar lidelse i hospitalspsykiatrien to- til firedobledes fra 1995 til 2012, hvor den var 0,004 %, sv.t. 50 børn og unge (11). Det skal understreges, at disse tal ikke inkluderer børn og unge behandlet for bipolar lidelse af privat praktiserende speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri.

Amerikanske befolkningsundersøgelser finder høje prævalenstal svarende til at 1.8 % af børn og unge skulle lide af bipolar lidelse (12). Der findes ikke tilsvarende europæiske eller danske befolkningsundersøgelser. Diagnoserne enkeltstående mani og bipolar lidelse er stadig omdiskuteret hos børn og unge og afgrænsningen i forhold til normalt tilstande og andre psykiatriske lidelser er mere usikker end hos voksne.

Gravide

Behandling af gravide er en særdeles relevant problematik. Der er for nyligt udarbejdet en national vejledning for anvendelse af psykofarmaka i samarbejde mellem fire specialeselskaber [ref]. RADS anbefalinger vil derfor blive baseret på denne (13).

5 Lægemidler

Kun få lægemidler er godkendt i Danmark til behandling af bipolar lidelse, og ingen er godkendt til behandling af alle sygdomsfaser. De godkendte indikationer hos hhv. voksne (V) og børn (B) fremgår af tabellen. I såvel dansk som international praksis anvendes en række lægemidler uden for den godkendte indikation, hvilket kan være mere eller mindre evidensbaseret. RADS har, ud fra kendskab til den internationale litteratur (jf. afsnit 6.3) og den kliniske praksis i Danmark, udvalgt følgende lægemidler til vurdering for de respektive sygdomsfaser (se tabellen). Typiske antipsykotika på nær haloperidol er generelt fravalgt pga. manglende dokumentation for effekt og/eller større risiko for ekstrapyrimidale bivirkninger (EPS) (7,14-18).

Tabel C: Udvalgte lægemidler (X i tabellen)

	Behandling af manisk episode	Behandling af depressiv episode	Forebyggelse af manisk episode	Forebyggelse af depressiv episode
Lithium	X V	X	X V	X V
Antiepileptika				
Carbamazepin	X	-	X	X
Gabapentin	X	-	-	-
Lamotrigin	X	X	X	X V
Oxcarbazepin	X	-	X	X
Pregabalin	X	-	-	-
Topiramet	X	-	-	-
Valproat	X (V)~	X	X (V)~	x
Antipsykotika				
Amisulprid	X	X	X	X
Aripiprazol (I,D)	X V B ^	X	X V	X
Asenapin	X V	X	X	X
Clozapin	X	X	X	X
Haloperidol (I,D)	X	-	X	X
Lurasidon	X	X	X	X
Olanzapin (I,D)	X V	X	X V \$	X
Paliperidon (D)	X	X	X	X
Quetiapin (T)	X V	X V	X V+	X V+
Risperidon (I,D)	X V	X	X	X
Ziprasidon (I)	X V B *	X	X	X
Antidepressiva				
SSRI#	-	X	-	X
SNRI#	-	X	-	X
TCA#	-	X	-	X

V: Godkendt indikation til behandling af voksne

B: Godkendt indikation til behandling af børn og unge (under 18 år)

I: Findes til intramuskulær injektion

D: Findes som depotinjektion

T: Findes som både alm. tablet og depottablet

~ Valproat er kun godkendt som 2.linje-behandling efter lithium er forsøgt

^ Aripiprazol er hos børn fra 13 år godkendt til behandling af moderate til svære maniske episoder i op til 12 uger
 \$ Olanzapin er godkendt til forebyggelse af mani såfremt der har været tidligere respons på en manisk episode
 + Quetiapin er godkendt til forebyggende behandling såfremt, der har været tidligere respons på den maniske eller depressiv episode
 * Ziprasidon er godkendt til behandling af mani eller blandingstilstand hos børn fra 10 år
 # Omfatter markedsførte lægemidler i Danmark inden for den angivne klasse

Andre lægemidler

Flere andre lægemidler er afprøvet på forsøgsbasis eller anvendes som supplerende behandling på basis af god klinisk erfaring. RADS finder ikke, at nedenstående lægemidler aktuelt har en central plads i behandlingen af patienter med bipolar lidelse, og de vil derfor ikke indgå i den aktuelle vurdering og de efterfølgende anbefalinger. En kort omtale følger nedenfor.

Benzodiazepiner anvendes hyppigt i effekt studier af mani, som tillæg til den grundlæggende behandling ved uro og angst symptomer. Der foreligger for nuværende ikke systematiske reviews, der har undersøgt om der er forskelle i anvendelsen af *benzodiazepiner* som tillæg til antipsykotika, lithium eller antiepileptika, og den eventuelle betydning for behandlingseffekt og acceptabilitet.

Der er for nyligt blevet godkendt en inhalerbar udgave af det ældre antipsykotikum *loxapin* til behandling af akut let til moderat agitation hos patienter med bipolar lidelse, hvor et RCT med 314 patienter fandt signifikant bedre effekt end placebo efter 2 timer vurderet på "Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)-Excited Component (EC)" (19,20). Der er imidlertid flere forhold omkring studiets in- og eksklusionskriterier som vanskeliggør overførsel af resultaterne til praksis, og der mangler sammenlignende RCT med intramuskulær administreret antipsykotikum.

Tamoxifen som er et middel til sekundær forebyggelse af mammaecancer har i en nyere meta-analyse vist markant effekt ved akut mani (NNT 2-2,5 for respons defineret som min. 50 % reduktion på YMRS). Der er dog tale om to små RCT af 3 ugers varighed med kun hhv. 16 og 66 patienter, hvor patienter i placebogruppen, til forskel fra alle andre studier, opnåede en forværring af manien. Trods god acceptabilitet i studierne er der behov for større studier af tolerabiliteten (21).

Thyroidea hypofunktion synes at spille en rolle i patofysiologi og forløb hos patienter med bipolar lidelse. *L-thyroxin* anbefales af WFSBP som tillæg til igangværende behandling hos behandlingsresistente patienter med akut bipolar depression, men der er stort set kun ukontrollerede studier heraf og behandlingen kræver monitorering pga. kardielle bivirkninger. Data fra et enkelt RCT indikerer, at tillægsbehandling med suprafysiologiske doser af *L-thyroxin*, T4 (300 µg/dag) har en mulig effekt på depressive symptomer, men forskellen var kun lige nøjagtig signifikant efter 4 uger ($p=0,046$) og ikke efter 6 uger, hvilket var studiets primære effektmål (22). Der er derfor ikke evidens for en generelt anbefaling.

Modafinil, som i praksis anvendes ved narkolepsi og i mindre grad ved ADHD anbefales af WFSBP som mulig tillægsbehandling ved bipolar depression. I en nyere metaanalyse, som inkluderer to RCT med patienter med bipolar depression ($n = 342$) som har fået tillægsbehandling med modafinil i mindst fire uger, fandt man en forbedring i såvel depressions score som remisjonsrater (23).

N-acetylcystein er i WFSBP guideline ikke vurderet at have forebyggende effekt over for depression. Omega-3 fedtsyrer er ligeledes undersøgt og ikke fundet at have forebyggende effekt ved bipolar lidelse (7). Disse anbefales derfor ikke.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

- Hvilke lægemidler kan anvendes som ligeværdige 1. valg i monoterapi til behandling af hhv. manisk episode, blandingsepisode, depressiv episode og vedligeholdelsesbehandling hos en **voksen** patient med **bipolar lidelse type I**.
- Hvilken kombinationsbehandling kan anvendes ved **bipolar lidelse type I** i hhv. manisk episode, blandingsepisode, depressiv episode og vedligeholdelsesbehandling?
- Hvilke lægemidler kan anvendes som ligeværdige 1. valg i monoterapi til behandling af hhv. depressiv episode og vedligeholdelsesbehandling hos en **voksen** patient med **bipolar lidelse type II**?
- Hvilken kombinationsbehandling kan anvendes ved **bipolar lidelse type II** i depressiv episode og i vedligeholdelsesbehandling?
- Hvilke lægemidler skal evt. særligt anvendes eller undgås til **børn og unge (<18 år)**?
- Hvilke lægemidler skal evt. særligt anvendes eller undgås til **ældre (≥65 år)**?
- Hvilke lægemidler skal evt. særligt anvendes eller undgås til **gravide**?

Ved 1. valg forstås her det primære behandlingsvalg ved størstedelen af patienterne. Omvendt kan et lægemiddel, som ikke er 1. valg i anbefalingerne i dette RADS Baggrundsnotat, udgøre 1. valg i mindstedelen af patienterne.

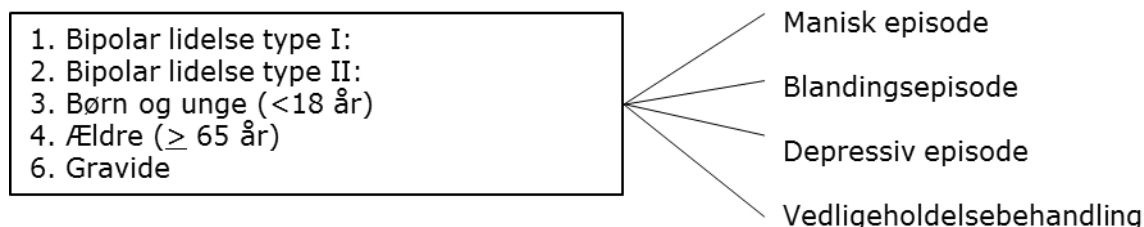
Kombinationsbehandling defineres forskelligt afhængig af formålet med behandlingen:

1. Kombination med to lægemidler fra starten (fx fluoxetin+olanzapin ved akut depressiv episode)
2. Tillæg af endnu et lægemiddel ved manglende effekt af først anvendte lægemiddel, fx tillæg af lithium til antipsykotikum i en akut manisk episode
3. Behandling af fx en akut episode ved at tillægge et lægemiddel oveni en igangværende vedligeholdelsesbehandling (defineres af nogle som monoterapi, af andre som kombinationsbehandling)

I nærværende baggrundsnotat defineres kombinationsbehandling som behandling med to eller flere præparater, idet benzodiazepiner ikke medregnes.

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population



Interventioner

Jf. lægemidler udvalgt i afsnit 5 anvendt i hhv. monoterapi og kombination.

Komparatorer

Andet lægemiddel eller placebo

Kritiske effektmål

Forudsætningen for, at et lægemiddel kan få en anbefaling (stærk eller svag anbefaling for) er, at der er dokumenteret signifikant bedre effekt end placebo.

Akut episode (mani, depression, blandingstilstand)

Dokumenteret respons (min 50 % reduktion) eller ændring i symptomscore på en af følgende effektskalaer:

Manisk episode:

- Young Mania Rating Scale (YMRS)
- Mania Rating Scale (MRS) (udviklet fra Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Bipolar Scale (SADS-CB))

Depressiv episode:

- Hamilton Depression Scale (HAMD)
- Montgomery Åsberg Depression Scale (MADRS)

Blandingstilstand:

Som for manisk og depressiv episode

Vedligeholdelsesbehandling

Dokumenteret forebyggelse af:

- Ny affektiv episode
- Ny manisk episode
- Ny depressiv episode
- Selvmord

Klinisk relevant forskel mellem lægemidler med dokumenteret effekt

Forudsætningen for, at ét lægemiddel kan anbefales frem for et andet på baggrund af bedre effekt er, at der er dokumenteret både signifikant og klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne. En absolut forskel i responsrate på mindre end 10 % (dvs. forskel i NNT > 10) eller en forskel i effektstørrelse på mindre end 0,3 anses ikke for at være af klinisk relevant betydning for lægemiddelvalg.

RADS lægger endvidere vægt på, at de lægemidler som anvendes i en akut episode også har dokumenteret forebyggende effekt mod en ny episode, således at behandling med det samme lægemiddel kan fortsætte i vedligeholdelsesfasen og patienten dermed undgår unødige skift.

Kritiske bivirkningsmål

Følgende vurderes som kritiske og dermed afgørende for, om lægemidlet kan anvendes som 1. valg:

- Behandlingsophør uanset årsag (mål for både effekt og bivirkninger)
- EPS/akut dystoni (kritisk i alle faser)
- Vægtøgning (kritisk i vedligeholdelsesfasen, vigtigt i de akutte faser)

Både EPS og vægtøgning ses hyppigt ved anvendelsen antipsykotika, men der er store forskelle inden for denne klasse af lægemidler (24).

Behandlingsophør uanset årsag

For patienter med svær mani eller depression kan det i praksis være vanskeligt at vurdere patientoplevede bivirkninger som fx akatisi pga. manglende sygdomserkendelse og erkendelse af symptomer og bivirkninger. Specielt hvis patienten samtidig har psykotiske symptomer. Da

der anvendes meget forskellige lægemidler ved bipolar lidelse (lithium, antipsykotika, antiepileptika, antidepressiva) med meget forskellige bivirkningsprofiler er det relevant at anvende et mål, hvor lægemidlerne kan sammenlignes. For at tage hensyn til både effekt og bivirkninger har "ophør med den medicinske behandling" været anvendt som outcome i flere RCT og meta-analyser af akut manisk (21,25) eller depressiv episode (26,27). Således afvejer dette mål både effekt og tolerabilitet af de enkelte lægemidler. Såfremt et lægemiddel medfører flere behandlingsophør anses dette som kritisk ift. valg af lægemiddel.

EPS

Udvikling af akut EPS og dystonier er ofte reversible bivirkninger, men kan udvikle sig til irreversible tardive dyskinesier af stor betydning for patientens livskvalitet. Tardive dyskinesier og dystonier kan ses allerede efter 4-8 ugers behandling og er derfor kritisk for valg af antipsykotikum i såvel de akutte sygdomsfaser som i vedligeholdelsesbehandlingen.

Vægtøgning

Vægtøgning kan medføre metaboliske forstyrrelser med udvikling af metabolisk syndrom type 2 diabetes og hjerte-karsygdom, hvilket er en væsentlig medvirkende årsag til, at mennesker med psykiske lidelser dør mange år tidligere end mennesker uden psykisk sygdom (2,3). Risikoen er størst ved langvarig behandling, hvorfor bivirkningen er kritisk ift. valg af vedligeholdelsesbehandling. Da man i mange tilfælde gerne vil fortsætte behandling med det lægemiddel, som har vist effekt i den akutte fase er lægemidternes vægtinducerende potentiale også vigtig ved valg af lægemiddel i den akutte fase, men da der er flere andre faktorer som influerer på præparatvalg, vil vægtøgningspotentiale ikke være kritisk ift. anbefalinger i den akutte fase.

Vigtige effekt- og bivirkningsmål

Følgende vurderes som vigtige og bør derfor medgå i overvejelserne ved behandlingen af den enkelte patient, men anses ikke for kritiske ift. om det enkelte lægemiddel kan anbefales til den generelle patientpopulation (uprioriteret rækkefølge):

- Switch til mani efter behandling af depressiv episode
- Switch til depression efter behandling af manisk episode
- Akatisi
- Sedation
- QT-forlængelse

Hos **børn og unge** har det endvidere betydning, hvordan lægemidlerne påvirker barnets udvikling såsom vækst og pubertet.

Switch til hypomani, mani, blandingsepisode eller depression.

Switch fra depression til hypomani, mani eller blandingsepisode kan forekomme ved behandling med antidepressiva og muligvis ved visse antiepileptika og antipsykotika og kan medføre stemningsinstabilitet og muligvis forværring af langtidssygdomsforløbet. Tilsvarende kan switch fra mani eller blandingsepisode til depression forårsages af typiske antipsykotika.

Akatisi

Ved akatisi er udfordringen at skelne mellem uro/agitation som følge af manglende effekt (fordrer evt. dosisøgning) og uro som følge af akatisi (dvs. en bivirkning som fordrer, at dosis bør reduceres).

Sedation

Sedation kan forekomme ved antipsykotika og visse antiepileptika ved især hurtig optitrering og høje doser. En vis sedation kan være ønskeligt i akutte faser af mani, blandingstilstand og svær depression og særligt såfremt tilstanden er præget af søvnbesvær. Benzodiazepiner kan evt. anvendes kortvarigt i sådanne akutte tilstande som supplement til anden medicin. I vedli-

geholdelsesfasen er sedation generelt en uønsket bivirkning som særlig optræder ved visse antipsykotika.

QT-forlængelse

Både antipsykotika og antidepressiva er associeret med sjælden forekomst af pludselig hjerterdød og arytmier. Årsagen formodes primært at være en blokade af langsomme kalium kanaler i hjertecellemembranen, som resulterer i en forlængelse af hjertets repolariseringsfase. Dette kan i værste fald slå over i ventrikulær takyarytmi (herunder torsade de pointes arytmier (TdP) med pludselig hjerterdød til følge. På grund af hændelsens sjældenhed bliver lægemidlers kardielle risikoprofil typisk vurderet via deres effekt på QT intervallet, som surrogat for lægemidlets proarytmiske effekt (28). Det er dog ikke en sikker prædiktør for TdP, ligesom der heller ikke foreligger en "sikker" grænseværdi (29).

Anvendelse af flere lægemidler med mulig QT-forlængelse samtidig er en risikofaktor, som er meget relevant ved bipolar lidelse, da der ofte sker kombination af flere lægemidler med mulig QT-forlængende effekt.

En række andre risikofaktorer har betydning for udviklingen af QT forlængelse (28,30). Flere case-serier finder overensstemmende, at der i de allerfleste tilfælde af markant QT forlængelse og/eller TdP er mere end én risikofaktor til stede (29,31,32). Det er derfor vanskeligt at afgrænse betydningen af de enkelte lægemidlers QT forlængende effekt i forhold til andre risikofaktorer.

Det er således fortsat problematisk at risikostratificere lægemidler inden for en lægemiddelgruppe. Store forskelle i antallet af studier og studiestørrelse for de enkelte lægemidler, varierende studiepopulationer (raske frivillige vs. hjertesygge), forskelle i dosis og dosisintervaller og en betydelig grad af publikationsbias (der findes betydelig flere studier, der belyser de QT forlængende egenskaber af hyppig anvendte lægemidler, der har fået prædikatet "proarytmisk") begrænser datavaliditet (33,34). Manglende forekomst af QT forlængelse eller arytmier for lægemidler, der hører til lægemiddelgrupper, der er associeret med proarytmi, bør derfor som udgangspunkt ikke føre til antagelsen, at disse lægemidler er "hjertesikre".

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Dette RADS baggrundsnotat tager udgangspunkt i nyere danske og internationale guidelines og systematiske reviews/meta-analyser, samt eventuelle RCT, som er publiceret efterfølgende.

I de respektive RCT's er lægemidlets effekt oftest kun undersøgt i én sygdomsfase, hvilket afspejles i de efterfølgende guidelines, hvor lægemidlerne oftest anbefales inden for den enkelte indikation (mani, depression eller forebyggelse heraf) selvom der er tale om en og samme patient.

Guidelines - voksne

I en National Klinisk Retningslinje (NKR) fra Sundhedsstyrelsen 2014 blev der foretaget en systematisk litteratursøgning efter internationale guidelines i perioden 1.1.2002 til 21.6.2013 (35). Denne søgning resulterede i syv guidelines, som efterfølgende blev AGREE-vurderet af arbejdsgruppen bag NKR (se bilag 1). På denne baggrund har RADS udvalgt følgende guidelines fra: WFSBP (7,14,16), CANMAT (15), NICE (36) og det norske Helsedirektorat (18). Efterfølgende er der, i september 2014, udgivet en opdateret NICE-guideline (17), som medtager litteratur frem til januar 2014. Denne erstatter derfor den tidligere fundne NICE-guideline fra 2006. De valgte guidelines vil fremadrettet i baggrundsnotatet blive omtalt som de fire guidelines fra "WFSBP", "CANMAT", "NICE" og "Helsedirektoratet" idet "WFSBP" samlet refererer til de 3 guidelines for hhv. mani, depression og vedligeholdelsesbehandling. En oversigt over anbefalingerne i de respektive guidelines fremgår af bilag 1.

Da guidelines sædvanligvis ikke skelner mellem mani og blandingstilstande blev der endvidere inddraget et review fra 2014 heraf (37).

Systematiske reviews/metaanalyser - voksne

Den Nationale Kliniske Retningslinje fra Sundhedsstyrelsen omfatter metaanalyser og RCT vedrørende vedligeholdelsesbehandling til og med januar 2014 (35), og blev anvendt som grundlag herfor. Der er, for alle sygdomsfaser, foretaget en søgning i Cochranebiblioteket efter Cochrane-reviews og "Other reviews" publiceret i Cochranebiblioteket 10 år tilbage, samt en opdateret søgning i Pubmed i perioden 1.1.2014- 4.6.2015. Se detaljer vedr. søgningen i bilag 2.

RCT - voksne

Der er foretaget en opdateret søgning efter RCT i Pubmed, Cochranebiblioteket og Clintrials.gov for perioden 1.1.2014-4.6.2015. Sidstnævnte blev gennemført mht. identifikation af evt. kommende publikationer, men medtages kun såfremt de et nået at blive publiceret indne arbejdets afslutning. Detaljer fremgår af bilag 2.

Børn og unge

Ud fra forhåndskendskab til litteraturen blev der kun identificeret to guidelines (38,39) og to metaanalyser (40,41) af ældre dato. Der blev derfor foretaget en fuld systematisk litteratursøgning (8.10.2014) efter RCT i Pubmed, Cochranebiblioteket og Clinicaltrials.gov (ingen nedre datagrænse). Sideløbende fandt RADS, at den opdaterede NICE-Guideline fra 2014 (17) medtager RCT med børn frem til januar 2014. Resultatet af den originale litteratursøgning er efterfølgende sammenholdt med de nævnte guidelines og metaanalyser så det sikres, at alle relevante RCT indgår i vurderingen. Samme søgning blev gentaget d. 4.6.2015, Se søgestreng og udvælgelse af litteratur i bilag 2. En oversigt over de inkluderede RCT fremgår af bilag 3.

7 Effekt og bivirkninger

I afsnit 7.1-7.4 redegøres for effekten af lægemidlerne iht. de udvalgte guidelines, metaanalyser og nyere RCT. For bipolar lidelse type 1 gennemgås effekten ved hhv. mani, blandingstilstand, depression og vedligeholdelsesbehandling. For bipolar lidelse type II gennemgås effekten ved depression og vedligeholdelsesbehandling. Anbefalingerne i guidelines inddrager bivirkninger i forskelligt omfang. I afsnit 7.5 redegøres mere systematisk for bivirkninger til lægemidlerne.

I de efterfølgende afsnit 7.6—7.8 gennemgås effekt og bivirkninger for hhv. børn og unge, ældre samt gravide.

7.1 Effekt ved manisk episode

Generelt foreligger der gode studier og metaanalyser af lægemidternes effekt ved mani, men kun få studier med direkte sammenligning af lægemidlerne. De atypiske antipsykotika er stort set kun sammenlignet med haloperidol.

7.1.1 Manisk episode ved bipolar lidelse type I *Antipsykotika*

Guidelines konkluderer:

Antipsykotika har en central plads i behandlingen af mani i alle guidelines, men der er ikke konsensus om, hvilke antipsykotika der anbefales frem for andre.

Risperidon anbefales som 1. valg som eneste præparat i guidelines fra NICE, CANMAT og WFSBP.

Aripiprazol og *ziprasidon* anbefales som 1. valg af CANMAT og WFSBP, men ikke af NICE.

Paliperidon anbefales som 1. valg af CANMAT, men beskrives ikke i NICE og WFSBP.

Quetiapin og *olanzapin* anbefales som 1. valg af NICE, CANMAT og som andet valg af WFSBP, dog med et anbefalet fokus på monitorering af metaboliske bivirkninger.

Asenapin anbefales ikke som 1. valgspræparat i NICE, men er 1. valg hos CANMAT og anbefales som 2. valg i WFSBP.

Haloperidol anbefales som 1. valg i NICE, og som 2. valg i CANMAT og WFSBP, dog anbefaler CANMAT udelukkende kortvarig behandling grundet risiko for efterfølgende depressiv episode.

Behandling med *clozapin* anbefales som 3. valg eller lavere i CANMAT og WFSBP og behandles ikke selvstændigt i NICE.

Amisulprid anbefales som 3. valg eller lavere i WFSBP.

Helsedirektoratet sidestiller alle antipsykotika som effektive i behandlingen af mani, men beskriver, at der kan være bedre tolerabilitet af atypiske antipsykotika sammenlignet med typiske.

Baggrunden for forskelle i anbefalingerne i guidelines

Baggrunden for den individuelle rangering af lægemidler i de enkelte guidelines er baseret på en afvejning af effekt, bivirkninger og for NICE også lægemidlets pris.

Amisulprid anbefales som 3. valg eller lavere i WFSBP guideline på baggrund af et enkelt studie som add-on behandling til valproat sammenlignet med valproat og haloperidol og et ukontrolleret studie, og behandles ikke i øvrige guidelines

Aripiprazol er 1. valgspræparat i WFSBP og CANMAT grundet effekt på mani symptomer, og WFSBP angiver lav tendens til metaboliske bivirkninger, men med en øget forekomst af akatisi. NICE anbefaler ikke *aripiprazol* som 1. valg da effekten sammenholdt med pris vurderes at være inferior i forhold til øvrige anbefalede 1. valgspræparater.

Asenapin er 1. valg i CANMAT grundet randomiserede studier der viser effekt på mani symptomer. WFSBP rangerer *asenapin* som et 2. valgspræparat grundet manglende kliniske data på tidspunktet for udarbejdelsen af guideline (publiceret 2009) og grundet et signal om vægtøgning og stigning i faste glukose i de initiale studier. NICE anbefaler ikke *asenapin* som 1. valg da effekten sammenholdt med pris vurderes at være inferior i forhold til øvrige anbefalede 1. valgspræparat.

Clozapin kan ifølge CANMAT anvendes i særlige tilfælde. Baggrunden er, at *clozapin* ikke er undersøgt i RCT til behandling af akut mani, men ikke-randomiserede studier tyder på god behandlingseffekt, hvorfor lægemidlet kan anvendes i særlige tilfælde.

Haloperidol er 1. valg i NICE grundet en god effekt på mani symptomer, samtidig med en lav pris. CANMAT og WFSBP rangerer *haloperidol* som 2. valg grundet øget forekomst af bivirkninger (primært EPS), samt øget risiko for depressiv episode efter den maniske episode er overstået. WFSBP anfører dog, at anvendelse af *haloperidol* kan være nødvendig ved de sværeste maniske episoder, og ved manglende effekt af anden behandling.

Olanzapin anbefales som 1. valg af alle guidelines fraset WFSBP, som anfører risiko for metaboliske bivirkninger som baggrund herfor.

Paliperidon anbefales som 1. valg i CANMAT, mens analysen af *paliperidon* sammenkøres med *risperidon* i NICE. WFSBP anfører, at der findes to studier, der har vist effekt og et negativt studie af *paliperidon* ved mani. Generelt vurderes der at være mest evidens for behandling med doser på 12 mg dgl, på bekostning af mere EPS, og det vurderes at forskellen mellem *paliperidon* og *risperidon* er minimal.

Quetiapin anføres som 1. valg i NICE grundet data for effekt på maniske symptomer kombineret med acceptabilitet og en lav pris for behandling, ligesom CANMAT også anfører *quetiapin* som 1. valg. WFSBP anfører *quetiapin* som 2. valg på baggrund af lavere effekt på manisymptomer sammenlignet med *haloperidol* i lavere doser, samt risiko for metaboliske bivirkninger, hvis behandlingen overgår til vedligeholdelsesbehandling.

Risperidon anbefales som 1. valgspræparat af alle guidelines, dog med bemærkninger om risiko for EPS.

Ziprasidon anbefales som 1. valg i CANMAT og WFSBP, om end WFSBP anfører dobbelt så hyppig forekomst af akatisi sammenlignet med placebo og en risiko for kardielle bivirkninger, særligt QT forlængelse. *Ziprasidon* anbefales ikke i NICE og medtages ikke i den økonomiske analyse, da stoffet ikke er markedsført i England.

Forskel i effekten af antipsykotika i metaanalyser

I en metaanalyse af Cipriani et al. fandt man ikke signifikante effekter forskelle på de maniske symptomer mellem *haloperidol*, *risperidon* og *olanzapin*, men kun *haloperidol* var signifikant bedre end *quetiapin*, *aripiprazol*, *asenapin* og *ziprasidon* (25).

I en anden metaanalyse af Yildiz et al. fandt man kun signifikant bedre effekt af *risperidon* sammenlignet med *aripiprazol* (21).

Forskellene kan bl.a. forklares med, at Cipriani opgør data for *paliperidon* og *risperidon* samlet, hvorimod Yildiz opgør data for de to lægemidler hver for sig. Endvidere inkluderer Cipriani også studier af kombinationsbehandling, hvorimod Yildiz kun inkluderer monoterapi studier. I alle tilfælde vurderes de fundne forskelle i effekt ikke at være af klinisk relevans ($NNT < 10$).

Begge metaanalyser fandt, at *aripiprazol*, *asenapin*, *haloperidol*, *olanzapin*, *paliperidon*, *quetiapin*, *risperidon* og *ziprasidon* alle var signifikant bedre end placebo vurderet ved YMRS eller MRS (21,25).

Der er herudover fundet ét enkelt RCT af *aripiprazol* (42), hvor resultaterne var i tråd med de studier, som indgik i metaanalyserne.

Acceptabilitet af antipsykotika

Som nævnt i afsnit 6.2 anvendes acceptabilitet ofte som et samlet mål for for effekt og tolerabilitet. Ved mani er acceptabilitet af lægemidlerne et udtryk for lav grad af diskontinuering af behandlingen i den akutte mani behandling. Studierne er af kort varighed og langtidsbivirkninger

ger som fx vægtøgning vil ofte initialt opvejes af hurtig indsættende effekt og høj effekt på mani symptomer (21,25).

Cipriani et al fandt bedre acceptabilitet af *olanzapin* sammenlignet med *haloperidol*, men ingen forskelle mellem de øvrige antipsykotika (25).

Yildiz et al fandt ligeledes signifikant bedre acceptabilitet af *olanzapin* sammenlignet med både *haloperidol* og *asenapin*, men ingen forskelle mellem de øvrige antipsykotika. *Aripiprazol*, *olanzapin*, *quetiapin* og *risperidon* havde signifikant højere acceptabilitet end placebo i undersøgelsen (21).

Samlet er der således ikke betydelige forskelle mellem de nævnte lægemidler mht. acceptabilitet.

Lithium

Guidelines konkluderer:

Lithium anbefales af CANMAT som 1. valg ved mani. WFSBP anbefaler *lithium* som 2. valg, hvorimod hverken NICE eller Helsedirektoratet anbefaler *lithium* til behandling af mani.

Lithium beskrives i guidelines at have en mindre og langsommere indsættende effekt ved svær mani end antipsykotika.

Effekten af *lithium* ved mani er i en metaanalyse sammenlignelig med valproat, carbamazepin, risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, asenapin og ziprasidon, men dog lavere end haloperidol (25). En metaanalyse af Tarr et al fandt en beskedent, men dog signifikant, bedre effekt af atypiske antipsykotika end af *lithium* (43).

Antiepileptika

Guidelines konkluderer:

Valproat anbefales som 1. valg af CANMAT, WFSBP og Helsedirektoratet – dog med undtagelse af behandling af kvinder i den fertile alder grundet mulig teratogen effekt. Den norske guideline anbefaler dog kun *valproat* som 1. valg ved tilstande med moderat mani uden psykotiske symptomer eller symptomer på blandingstilstand.

Ved svær mani eller psykotiske symptomer er antipsykotika derimod anbefalet fremfor *valproat* i den norske guideline.

NICE anbefaler ikke *valproat* som 1. valg, men angiver, at det kan overvejes som tillægsbehandling til antipsykotika i tilfælde af, at *lithium* ikke kan anvendes, dog ikke hos fertile kvinder, hvor behandling med *valproat* frarådes.

Carbamazepin anbefales som 1. valg i WFSBP, hvorimod øvrige guidelines anbefaler *carbamazepin* som 2. eller 3. valgspræparat på baggrund af lavere evidens, sammenholdt med farmakokinetiske interaktioner med fødevarer og lægemidler, samt lav tolerabilitet.

Oxcarbazepin anbefales ikke som 1. valg i nogle guidelines. WSFBP anfører at *oxcarbazepin* muligvis kunne anvendes til patienter, som har responderet på *carbamazepin*, men oplevede bivirkninger heraf. WSFBP fraråder dog samlet brug af *oxcarbazepin* grundet den mangelfulde evidens ved akut mani. CANMAT anfører, at der er svag evidens for effekt.

Gabapentin, *lamotrigin*, *phenytoin*, *pregabalin*, *topiramet* anbefales generelt ikke. Dog anbefales *phenytoin* som et tredjevalgspræparat af WFSBP da der er vist effekt af *phenytoin* som add-on til *haloperidol* i ét RCT, men der er risiko for kognitive bivirkninger og *cerabralatrofi*.

I en metaanalyse konkluderes, at atypiske antipsykotika har moderat og statistisk signifikant bedre effekt ved akut mani sammenlignet med *valproat* og *lithium*, både hvad angår effekt og acceptabilitet (lavere drop out rate) (43). I metanalysen fra Cipriani et al anføres, at *risperidon* og *olanzapin* har signifikant bedre effekt ved akut mani, men ikke signifikant bedre acceptabilitet end *valproat* (25).

Der er ikke fundet evidens for anvendelsen af andre antiepileptika (*gabapentin*, *lamotrigin*, *phenytoin*, *pregabalin*, *topiramet*] på mani (21,25,44), hvilket er i overensstemmelse med, at disse heller ikke er anbefalet i nogle af de fire guidelines.

Kombinationsbehandling

Guidelines refererer til de få studier, der foreligger for kombinationsbehandling med antipsykotika og stemningsstabiliserende lægemidler (*lithium*, *valproat*, *carbamazepin*). De fleste studier er udført for at belyse, om tillæg af et antipsykotikum til en igangværende behandling med *lithium* eller *valproat* er sikker. I en metaanalyse af Smith et al fra 2007, som inkluderede data fra 1.124 patienter fra otte identificerede add-on studier, fandt man, at tillæg af *haloperidol*, *olanzapin*, *risperidon* eller *quetiapin* til *lithium* eller *valproat* medførte signifikant reduktion i manisymptomer i forhold til tillæg af placebo til *lithium* eller *valproat* (45). Tilsvarende fandt et nyere Cochrane review med data fra 265 patienter fra to studier af *aripirazol* for akut mani, at tillæg af *aripirazol* til *lithium* eller *valproat* medførte signifikant øget respons rate i forhold til tillæg af placebo (46). Et nyere studie fra 2014, som inkluderede patienter med mani, men uden psykotiske symptomer fandt, at *risperidon* i kombination med *valproat* resulterede i signifikant højere initial remissionsrate efter hhv. 1, 2 og 3 uger, men efter 7 uger var der ikke længere signifikant forskel (47).

Imidlertid er det begrænset, hvad man kan uddrage fra disse add-on studier grundet en række metodeproblemer i studierne. Dette pointeres også af WFSBP. Først og fremmest skelner ingen studier mellem insufficient respons til antimanisk monoterapi af lithium eller valproat og genembrud af mani hos patienter i vedligeholdelsesbehandling med lithium eller valproat. Endvidere mangler der ofte klare og valide definitioner og opgørelser af insufficient respons på monoterapi behandlingen.

Ifølge WFSBP har kun et enkelt studium har undersøgt om kombinationen af to lægemidler (valproat og et typisk antipsykotikum) indledt samtidigt var mere effektivt end monoterapi (typisk anti-psykotikum) (48). Generelt anbefales monoterapi initialt i alle guidelines, men det er ikke klart i alle guidelines, om tillæg af en akut behandling til en utilstrækkelig forebyggende behandling også opfattes som monoterapi.

7.1.2 Hypoman episode

Området er generelt præget af diagnostisk usikkerhed og mangel på RCT. Der findes studier af mani som også inkluderer patienter med hypomani, men de er generelt ikke designet til at vise en selvstændig effekt ved hypomani. De få RCT som alene inkluderer patienter med hypomani er små og inkonklusive.

Sandsynligvis kan man ekstrapolere fra resultaterne vedr. manibehandling. CANMAT anbefaler, at patienter med persisterende hypomane symptomer eller nedsat funktionsniveau kan behandles med lithium, valproat eller atypiske antipsykotika. Klinikerens skal desuden vurdere om antidepressiva skal reduceres eller udtrappes helt.

Konklusion om effekt ved manisk episode

- Der er vist effekt af aripiprazol, asenapin, haloperidol, olanzapin, quetiapin, risperidon og ziprasidon, samt lithium og valproat (høj evidens) og ingen klinisk relevant forskel herimellem (moderat evidens)¹
- Der er vist bedre acceptabilitet af olanzapin, quetiapin og risperidon sammenlignet med placebo (høj evidens), men ingen kliniske relevante forskel ift. de øvrige lægemidler (moderat evidens)¹
- For haloperidol er der mistanke om øget risiko for efterfølgende udvikling af depressiv episode (lav evidens)²

1. Lægemidlerne er ikke direkte sammenlignet indbyrdes, men primært indirekte via haloperidol.

2. På baggrund af ældre RCT og klinisk erfaring.

7.2 Effekt ved blandingstilstand

Guidelines konkluderer:

Der er relativt stor variation i anbefalingerne vedrørende den akutte behandling af blandingstilstande i de eksisterende vejledende retningslinjer for behandling af bipolar lidelse.

Der skelnes sjældent mellem effekten på maniske versus depressive blandingstilstande.

Ved gennemgang af 18 publicerede retningslinjer (inklusive retningslinjer fra WFSBP, NICE og CANMAT) var de mest gennemgående karakteristika, at den akutte behandling af blandingstilstande blev omtalt i forbindelse med den akutte behandling af mani, at valproat blev fremhævet som mere effektivt end lithium, at der kun sjældent blev differentieret mellem effekten på maniske versus depressive symptomer og at den forebyggende behandling i relation til blandingstilstand kun i få tilfælde blev berørt (37). Det samme gælder retningslinjerne fra det norske Helsedirektorat. Disse iagttagelser skyldes især, at evidensen vedrørende behandlingseffekt ved den akutte og forebyggende behandling er mangelfuld.

Alle RCT, som giver information om behandlingseffekt ved blandingstilstande er stort set baseret på patienter med mani og dertil eventuelle depressive symptomer i varierende omfang, såkaldte maniske blandingstilstande. Typisk er det diagnostiske inklusionskriterium i sådanne RCT mani eller "mixed state", dvs. blandingstilstand efter DSM-IV, som indebærer, at kriterierne for både mani og depression samtidigt skal være opfyldte (dog kun krav om en uges varighed for de depressive symptomer). I analyserne kan der så specificeres tilstedeværelse af forskellige grader af depressive symptomer. Det betyder, at evidensen med få undtagelser vedrører maniske blandingstilstande og således ikke depressive blandingstilstande, hvor depressionskriterierne er opfyldte, og heller ikke mange af de øvrige ICD-10 blandingstilstande.

Med hensyn til evaluering af symptomændring over tid er det kun i visse studier, at både maniske og depressive symptomer måles. Yderligere tages der kun helt undtagelsesvist hensyn til, at de anvendte depressionsskalaer indeholder items, som kan afspejle mani og ikke nødvendigvis depression, fx items vedrørende søvn og koncentrationsevne.

De eksisterende RCT, som omfatter patienter med blandingstilstande (se ovenfor) er som hovedregel industrisponsorerede studier, hvis primære formål er at give grundlag for myndighedernes godkendelse af det pågældende lægemiddel til behandling af mani (og evt. (manisk) blandingstilstand). Med ganske få undtagelser er analyserne vedrørende behandlingseffekt ved blandingstilstand sekundære, enten protokoldefinerede eller post-hoc definerede, hvilket gør resultaterne mindre valide. Ofte samles data fra flere ensartede studier. Her nedenfor er resultaterne fra sådanne RCT nævnt. For de lægemidler eller sammenligninger af sådanne, der ikke er nævnt, foreligger der *ikke* resultater fra sådanne RCT. Det gælder fx quetiapin. Se Grunze og Azorin (37) for referencer til de enkelte RCT nævnt nedenfor.

7.2.1 Manisk blandingstilstand

Med hensyn til effekten på de maniske symptomer i en manisk blandingstilstand har følgende antipsykotika: *aripiprazol*, *asenapin*, *olanzapin*, *ziprasidon* og følgende antiepileptika: *carbamazepin* og *valproat* alle vist sig effektive i forhold til placebo (37,49).

Af disse har *aripiprazol*, *asenapin*, *carbamazepin*, *olanzapin* og *ziprasidon* desuden vist sig at have en vis effekt på de depressive symptomer i en manisk blandingstilstand, igen i forhold til placebo (37,49).

Lithium er i et RCT fundet mindre effektivt end valproat og ikke mere effektivt end placebo med hensyn til de maniske symptomer i en manisk blandingstilstand. Desværre blev effekten på depressive symptomer ikke undersøgt. Denne undersøgelse ligger bag en af de gennemgående anbefalinger i behandlingsretningslinjer nævnt overfor (37).

Som det fremgår, er der adskillige alternativer, når det gælder behandlingen af de maniske symptomer som led i en manisk blandingstilstand og lidt færre, når det gælder de depressive symptomer i samme tilstand.

7.2.2 Depressiv blandingstilstand

Det store problem er den særdeles mangelfulde evidens, når det gælder de depressive blandingstilstande. I det eneste RCT ved depressiv blandingstilstand er der for *ziprasidon* fundet en vis effekt over for placebo på depressive symptomer. Pga. den mangelfulde evidens er det vigtigt at skelne mellem negativ evidens og manglende evidens. Der er ikke evidens for, at fx *lithium*, *lamotrigin* og *quetiapin* ikke virker ved sådanne tilstande, i monoterapi eller i kombination med andre lægemidler. Anvendelse af antidepressiva frarådes almindeligvis ved blandingstilstande (50) baseret på observationelle studier, som dog ikke kan skelne mellem spontant og eventuelt medikamentelt udløst switch. Den eneste RCT, der belyser spørgsmålet peger på, at kombinationen af et antimanisk lægemiddel og et antidepressivum ved depressive blandingstilstande dog er sikker (51).

Det er uvist, om patogenesen af depressive symptomer som led i en blandingstilstand adskiller sig fra patogenesen ved rene depressioner, men der er fortalere for hypotesen om, at det er de maniske/hypomane symptomer, der driver depressionen i det første tilfælde, og at det derfor er de maniske/hypomane symptomer, der bør have forrang behandlingsmæssigt (52).

7.2.3 Sammenfatning

Samlet står man som kliniker ofte i en praktisk situation, hvor der ikke umiddelbart er en dækkende evidens, specielt når det gælder den depressive blandingstilstand, og man er her nødt til at prøve sig frem på systematisk vis ud fra et nøje kendskab til den tidligere behandlingshistorie og efter påbegyndt behandling foretage en hyppig og grundig løbende observation af såvel de maniske/hypomane som de depressive symptomer.

Overvejelser vedrørende forebyggende behandling bør generelt også indgå i tilrettelæggelsen af den akutte behandling, men da der her er særdeles sparsom specifik evidens at lade sig vejlede af (se senere), kan man om muligt tage eventuel tidligere poldominans med i betragtning.

Konklusion om effekt ved blandingstilstand

- Kun aripiprazol, asenapin, carbamazepin, olanzapin og ziprasidon har vist signifikant effekt på både maniske og depressive symptomer ved maniske blandingstilstande (lav evidens)¹
- Pga. den lave evidens bør beslutningen om præparatvalg ved blandingstilstand også være baseret på ekstrapolation af evidensen fra studier af effekten på henholdsvis mani og depression, herunder vedligeholdelsesstudier, idet der tages hensyn til, hvilke symptomer der er mest dominerende, samt tidligere sygdoms- og behandlingsforløb for den enkelte patient.

1. Sekundære analyser, evt posthoc-analyser; endvidere foreligger kun få studier, hvor direkte sammenligning mellem lægemidler er mulig)

7.3 Effekt ved depressiv episode

Effekten af lægemidler på bipolar depression er sparsomt belyst. Det er først inden for de sidste ca. 20 år, at der er publiceret resultater fra separate studier for bipolar depression og unipolar depression (53). Derfor har tidligere farmakologisk behandling af bipolar depression taget udgangspunkt i behandling af unipolar depression, og primært bestået af antidepressiv medicin som tillæg til stemningsstabiliserende behandling.

I og med, at studier af antidepressiva ved depression efter ovennævnte separation begyndte, stort set har været begrænset til unipolar depression, er der mangelfuld evidens for effekt af antidepressiva ved bipolar depression (se senere). Yderligere er "rene" depressive episoder relativt sjældne ved bipolar lidelse, idet der ved 2/3 af de depressive episoder også optræder samtidige maniske symptomer (54), hvilket komplicerer behandlingen. Tilstedeværelsen af manifforme symptomer ved behandlingsstart hos patienter med bipolar depressiv tilstand, som behandles med antidepressiva, øger risikoen for senere mani, om end en kausal effekt af antidepressiva er uvis (55).

Samlet må det i overensstemmelse med de inkluderede guidelines og metaanalyser konkluderes, at behandlingsmulighederne ved bipolar depression fortsat er utilstrækkelige og ikke velundersøgte. Der mangler effektiv behandling og der er brug for ny forskning herunder velsignede RCT til at belyse dette område.

7.3.1 Depressiv episode ved bipolar lidelse type I

Antipsykotika

Guidelines konkluderer:

Af antipsykotika er *quetiapin*, *olanzapin* og *lurasidon* anbefalet i guidelines.

Quetiapin er 1. valg i alle guidelines

Olanzapin anbefales generelt ikke som 1. valg i monoterapi. NICE og CANMAT anbefaler det i kombination med *fluoxetin*.

Lurasidon anbefales som 2. valg af CANMAT, men ikke i de øvrige guidelines.

Der er konsensus om anbefaling af *quetiapin* som første valg i monoterapi i alle fire guidelines. CANMAT og Helsedirektoratet anbefaler *quetiapin* som både alm. tablet og depottablet.

Anbefalingen af *quetiapin* understøttes af metaanalyser, hvor der er fundet effekt over for placebo for både respons og remission (5 RCT, N=2485, NNT=6) uden signifikant forskel mellem 300 og 600 mg (26,27,56). Der er ikke fundet signifikant forskel i odds for behandlingsophør eller switch til mani for *quetiapin* versus placebo (27). I et direkte sammenlignende studie var effekt af *quetiapin* 300 og 600 mg signifikant bedre end paroxetin 20 mg, men ikke tydeligt og klinisk relevant bedre end lithium (56).

Derimod er der ikke helt konsensus i guidelines om anbefalingen af *olanzapin*. NICE og CANMAT anbefaler *olanzapin* som 1. valg, hvis det sker i kombination med *fluoxetin*, hvilket understøttes af fundet fra tre nyere metaanalyser, som også fandt en mindre effekt af *olanzapin* i monoterapi (NNT=11 for respons) (26,27,57). Behandlingsophør var signifikant mindre ved behandling med *olanzapin* end med placebo (27), men af tvivlsom klinisk relevans (NNT=12 for respons) (26).

CANMAT er den eneste guideline som anbefaler *lurasidon*, som her anbefales som et 2. valgspræparat i både monoterapi og kombinationsbehandling med lithium eller valproat (se senere). *Lurasidon* er først kommet på markedet i Europa i efteråret 2014, hvorfor det ikke nævnes af WFSBP og Helsedirektoratet. NICE har vurderet evidensen, hvilket ikke er mundet ud i en anbefaling. Der er gennemført to RCT, hhv. monoterapi og kombinationsbehandling (se senere). I et 6 ugers studie med 505 patienter var effekten af *lurasidon* 20-60 mg eller 80-120 mg i monoterapi signifikant bedre end placebo (forskul i MADRS 4,7 point, effekt størrelse = 0.51, NNT=5 for respons). Den høje dosis medførte ikke bedre effekt. Der var ikke forskel i behandlingsophør (acceptabilitet) ift. placebo. *Lurasidon* syntes ikke at øge risikoen for switch til mani (forekomst af patienter med behandlingskrævende mani hhv. 1,9 % i placebogruppen, 1,9 % for den høje dosis og 3,7 % for den lave *lurasidon*-dosis) (58).

Der var ingen effekt i studier med *aripiprazol* og *ziprasidon* (26), hvorfor ingen af de fire guidelines anbefaler disse til behandling af bipolar depression. De øvrige antipsykotika er ikke undersøgt ved bipolar depression.

Lithium

Guidelines konkluderer:

Lithium anbefales som 1. valg i monoterapi af CANMAT.

Helsedirektoratet anbefaler det som 2. valg.

WFSBP giver det en svag anbefaling (rekommendationsgrad 5).

NICE anbefaler det generelt ikke.

Generelt anbefaler guidelines ikke lithium som monoterapi ved bipolar depression. Kun CANMAT anbefaler lithium som 1. valg i monoterapi, men det er uklart, hvordan de kommer frem til dette, da der samtidig anføres, at effekten ikke er vist bedre end placebo. WFSBP har en begrænset anbefaling baseret på inkonsistente resultater i overensstemmelse med en ny metaanalyse, hvor effekten af lithium, på baggrund af et enkelt studie (59), ikke blev fundet signifikant bedre end placebo (26). Af samme årsag anbefaler hverken NICE eller Helsedirektoratet lithium i monoterapi. Imidlertid har der været kritik af, at lithium i dette studie, hvor man sammenlignede med quetiapin 300 mg og 600 mg ikke var titreret til sufficient lithium dosis (gennemsnitlig plasmakonzentration var 0,6 mmol/l). Behandling med lithium medførte ikke flere behandlingsophør (27). Lithium er kendetegnet ved, at man har årtiers erfaring med anvendelsen og der er en række ældre studier (hvor man ikke, som i dag, skelnede mellem unipolar og bipolar depression) som peger på at lithium har virkning i monoterapi ved bipolar depression (26).

Antiepileptika

Guidelines konkluderer:

Der er ikke konsensus mellem de forskellige guidelines mht. *lamotrigins* plads i behandlingen af akut depressiv episode. CANMAT angiver *lamotrigin* som 1. valg. Øvrige angiver det som 2. eller 3. valg

Valproat anbefales som 2. eller 3. valgspræparat.

Lamotrigin anbefales i monoterapi af CANMAT. NICE angiver, at *lamotrigin* kan overvejes i monoterapi, mens WFSBP og Helsedirektoratet anbefaler *lamotrigin* som 2. eller 3. valgspræparat. Iht. den langsomme titrering af *lamotrigin* anbefaler NICE, at *lamotrigin* overvejes ved mild til moderat bipolar depression og til patienter som har haft flere tilbagevendende depressive episoder iht. *lamotrigins* forebyggende virkning ved depressive tilbagefald.

Lamotrigin anbefales af nogle guidelines som forebyggelse af depressiv episode, men har ikke vist sig effektiv i monoterapi ved den akutte depression, hvor fem placebokontrollerede randomiserede trials ikke har fundet effekt af *lamotrigin*. Imidlertid viste resultaterne fra to metaanalyser af de samme fem studier, at *lamotrigin* samlet bedrede outcome ved akut bipolar depression (26,60). Det skal dog bemærkes at forskellen kun var klinisk relevant for patienter med sværere depression og ikke ved lettere til moderat depression (Hamilton Depression Rating Scale score < 24). Der var ikke signifikant flere behandlingsophør ift. placebo (27,60). *Lamotrigin* synes endvidere ikke at øge risikoen for switch (27).

Valproat i monoterapi anbefales ikke af NICE eller Helsedirektoratet, og kun som 2. og 3. valg i enten monoterapi eller kombinationsbehandling i CANMAT og WFSBP. Anbefalingerne er på baggrund af, at der kun indgik meget få patienter i studierne (n = 142 i alt i fire RCT), hvilket støttes af to nyere systematiske reviews, om end effekten i begge blev fundet signifikant bedre end placebo (26,61).

Antidepressiva

Guidelines konkluderer:

SSRI anbefales ikke i monoterapi.

TCA og SNRI anbefales ikke.

Vedr. SSRI kombineret med manforebyggende lægemiddel:

NICE anbefaler fluoxetin i kombination med olanzapin som 1. valg.

Øvrige guidelines anbefaler SSRI som 2. eller 3. valg i kombination med manforebyggende lægemiddel.

Ingen af de fire guidelines anbefaler TCA eller SNRI. Anbefalingerne vedr. SSRI er modstridende og til stadighed omdiskuteret pga. mangelfuld evidens og mistanke om risiko for at inducere en hypoman eller regelret manisk episode når antidepressiva anvendes i monoterapi (50,57,62). Herudover fraråder alle fire guidelines at anvende antidepressiva hos patienter som har en blandingsepisode eller et forløb med rapid cycling. Risikoen for antidepressiva-udløst switch synes særligt øget ved brug af SSRI ved depressive episoder med samtidig tilstedeværelse af symptomer på mani (55).

Guidelines angiver at SSRI kan anvendes som 2. (CANMAT) eller 3. valg (WFSBP, Norske Retningslinjer) i kombination med et antimanisk forebyggende præparat. NICE anbefaler fluoxetin i kombination med olanzapin som 1. valg.

Guidelines tager generelt ikke stilling til valg mellem SSRI, men giver anbefalingerne på klas-seniveau. Det er RADS opfattelse, at effekten af SSRI, ligesom ved unipolar depression, kan antages at være en klasseeffekt, hvorfor valg af konkret lægemiddel bør ske på baggrund af bivirknings- og interaktionsprofil (se RADS-vejledning for unipolar depression herfor) (63).

Kombinationsbehandling

Der findes ingen studier, som tydeligt og primært er designet til at undersøge om kombinationen af to lægemidler indledt samtidigt er mere effektivt end monoterapi. Ofte er designet ikke klart beskrevet. I fx et studie af Tohen et al (64), som var designet til at undersøge effekten af olanzapin over for placebo, indgik også en mindre gruppe (86 patienter), som blev randomiseret til kombinationsbehandling med olanzapin og fluoxetin, efter fire ugers akut fase terapi, som ikke er nærmere beskrevet (65).

Der forefindes kun få studier som har undersøgt kombinationsbehandling, når monoterapi ikke har virket. Samlet set finder de fire guidelines, at der er evidens for kombinationsbehandlingen af *olanzapin og fluoxetin*. *Lamotrigin* som tillægsbehandling til *lithium* anbefales overvejet. Der anbefales endvidere flere mulige kombinationer med *quetiapin* og hhv. *lamotrigin*, SSRI (fraset paroxetin) eller *lithium* ligesom kombinationen af *lithium og valproat* kan overvejes.

Der er, som tidligere nævnt, ikke evidens for monoterapi med andre antipsykotika, TCA eller SNRI, og disse anbefales heller ikke anvendt som tillægsbehandling. Trods negative data anbefaler CANMAT dog yderligere studier af virkningen af tillægsbehandling med aripiprazol og ziprasidon.

De enkelte RCT af kombinationsbehandling gennemgås nedenfor.

Olanzapin+fluoxetin

I ovennævnte studie af Tohen et al blev patienter med bipolar depression efter fire ugers ikke nærmere beskrevet akut fase terapi randomiseret til behandling med olanzapin (N=370), placebo (N=377) eller kombinationsbehandlingen med olanzapin og fluoxetin (N=86). Kombineret olanzapin og fluoxetin medførte en signifikant bedring i depressive symptomer og en højere respons rate end både olanzapin alene og placebo. Der var ikke forskel i switch rate blandt de tre grupper. Rate af behandlingsophør blev ikke opgjort (64).

Der er udført et enkelt RCT som sammenlignede virkningen af olanzapin+fluoxetin med lamotrigin 200 mg i monoterapi. Der blev inkluderet 420 patienter med bipolar depression og studiet forløb over 7 uger. Kombinationsbehandlingen var signifikant, men ikke klinisk relevant bedre end lamotrigin (effektstørrelse 0.24 målt ved reduktion i MADRS), og der var ikke forskel i respons rate. Kombinationsbehandlingen medførte i øvrigt signifikant færre maniske symptomer målt med YMRS. Der var ingen forskel i behandlingsophør (66).

Lithium+lamotrigin

Kombinationen af lithium og lamotrigin er undersøgt i et RCT, hvor der blev inkluderet 124 patienter med bipolar depression som allerede var i monoterapi med lithium. Patienterne blev randomiseret til at modtage lamotrigin (titreret til 200 mg) eller placebo i 8 uger oveni igangværende lithiumbehandling. Resultaterne viste, at signifikant flere patienter i lamotrigin gruppen responderede målt vha. MADRS (51.6 % vs. 31.7 %, NNT=5) (67).

Lurasidon + lithium eller valproat

Et RCT undersøgte virkningen af lurasidon som tillægsbehandling i 6 uger til lithium eller valproat. I alt 348 patienter med bipolar depression var inkluderet og lurasidon tillægsbehandling medførte en signifikant bedring af de depressive symptomer, hvor lurasidon behandling reducerede MADRS total score efter 6 ugers behandling med 17.1 versus 13.5 i monoterapi gruppen, effekt størrelse = 0.34, NNT=7 for respons (68).

Endelig er der fundet et enkeltblindet RCT, hvor man har sammenlignet quetiapin i monoterapi med quetiapin plus lithium, men dette er endnu ikke publiceret.

7.3.2 Depressiv episode ved bipolar lidelse type II

Iht. bipolar lidelse type II er evidens grundlaget yderligere begrænset og de fleste RCT, og dermed også de eksisterende guidelines forholder sig overvejende til bipolar I. De få anbefalinger der gives er i tråd med anbefalinger for bipolar I. Således anbefaler guidelines quetiapin som 1. valg, lamotrigin som 2. valg evt. i monoterapi, samt lithium som 2. valg. Herudover anbefaler WFSBP og Helsedirektoratet, som en væsentlig forskel fra behandlingen af patienter med bipolar I, at der kan anvendes SSRI i monoterapi som 2. linje behandling under nøje klinisk monitorering, hvilket er i overensstemmelse med konklusionen af et systematisk review (69). Dog skal det bemærkes, at hvis patienten har en sygehistorie med SSRI inducerede hypomanier bør man undgå behandling med antidepressiva.

Konklusion om effekt for depressiv episode

Bipolar lidelse type I

Monoterapi

- Der er vist effekt af quetiapin (høj evidens)¹, olanzapin (lav evidens)^{2,3}, lurasidon (moderat evidens)², lamotrigin (lav evidens)^{3,4} og lithium (lav evidens)^{2,5}
- Der er ikke vist klinisk relevante forskelle i effekten herimellem

Kombinationsbehandling

- Olanzapin+fluoxetin vist klinisk relevant bedre effekt end monoterapi med olanzapin (lav evidens)⁶

Bipolar lidelse type II

- Der er nogen evidens for effekten af lamotrigin (lav evidens)^{3,4,8}, lithium (lav evidens)⁵, quetiapin (moderat evidens)⁷
- Der er nogen evidens for effekt SSRI (lav evidens)⁹.
- Der er vist effekt

1. Fem positive RCT

2. Kun et studie

3. Beskeden effekt

4. Baseret på metaanalyse af 1 positivt og 4 negative RCT.

5. Lithium muligvis doseret for lavt. Ældre kontrollerede studier med blandede unipolare og bipolare patientgrupper peger på at lithium har virkning i monoterapi.

6. Kun et studie. Eksplorativt design

7. Subgruppe-analyser af studier, hvor der overvejende indgik patienter med bipolar lidelse type I

8. Effekt i blandet population, men ingen i effekt i subgruppe-analyse, hvor effekten for bipolar lidelse II er selvstændigt opgjort

9. Meget små studier med modstridende resultater

7.4 Effekt ved vedligeholdelsesbehandling

Evidensgrundlag og tolkning af data fra beriget studiedesign

Størstedelen af studierne har benyttet et såkaldt "beriget" seponeringsdesign, hvori patienter i en akut sygdomsfase (index-episode) blev behandlet med det pågældende lægemiddel indtil opnået remission, hvorefter patienter, som opnåede remission blev randomiseret til at fortsætte med præparatet, alternativt fik præparatet seponeret og i stedet blev givet placebo eller en anden aktiv behandling. I et sådant design er studiepopulationen beriget med patienter, som har tolereret og opnået remission på det pågældende lægemiddel i en akut fase (akut-respondere). I nogle tilfælde har kriteriet for at indgå i randomisering været, at patienterne kunne tolerere det givne lægemiddel (uden at få forværring i symptomer) over en periode, hvilket udgør en berigelse af studiepopulationen for tolerabilitet. I begge tilfælde udgør studiepopulationen en selekteret gruppe patienter, hvilket begrænser generaliserbarheden af resultaterne. Yderligere favoriserer designet det undersøgte lægemiddel i forhold til en eventuel aktiv komparator. Et yderligere element af dette studiedesign er, at den abrupte seponering af det aktive stof hos patienterne randomiseret til placebo eller anden aktiv behandling, kan føre til tidligt tilbagefald og hermed til en højere forekomst af nye episoder i placebo- og komparatorgrupperne i studiet. Herved kan en eventuel effekt af det undersøgte lægemiddel overestimeres (7). Antipsykotika anbefales generelt seponeret over uger til flere måneder (24), men er i de berigede studier enten seponeret umiddelbart eller trappet ud over én til to uger, hvilket hos de fleste patienter medfører seponeringssymptomer.

Berigede studier vil selvsagt være særligt effektive i forhold til at påvise effekt på forebyggelse af episoder af samme polaritet som den akutte episode studiepatienterne indgik i studiet med.

Studier, der har benyttet et beriget design, belyser således i realiteten, hvorvidt et givent lægemiddel, som har været givet med effekt i en akut sygdomsepisode, bør seponeres eller fortsættes, hvilket ofte er et relevant klinisk spørgsmål. Fagudvalget har tillagt evidensen fra ikke-berigede studier en større værdi i anbefalingerne, idet denne evidens kan inddrages for situationen vedrørende fortsættelse af en behandling, der har været givet og har haft en vis effekt i den forudgående akutte sygdomsfase, såvel som påbegyndelse af behandling, som ikke har været givet i den forudgående akutte sygdomsfase.

Størstedelen af evidensen for lithium er fra ikke-berigede populationer, hvilket øger generaliserbarheden af resultaterne for lithium i forhold til de øvrige lægemidler. Fundet af effekt på forebyggelse af ny affektiv episode, depressiv episode og manisk episode for lithium i placebo-kontrollerede studier, kan derfor tillægges relativt større betydning.

Hovedparten af randomiserede kliniske studier undersøger lægemidler i monoterapi, mens relativt få undersøger lægemidlerne som tillægsbehandling, i hovedreglen i form af tillæg til lithium eller valproat. Evidens fra begge typer studier lægges til grund for fagudvalgets anbefalinger.

Studier af vedligeholdelsesbehandling er heterogene og der er kun meget få studier, der direkte sammenligner forskellige lægemidler. Fagudvalget gør derfor opmærksom på, at anbefalingerne bør anvendes under betydelig hensyntagen til individuelle forhold, når en behandling vælges frem for en anden (7).

Anvendt evidensgrundlag for vurdering af vedligeholdelsesbehandling

Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje (NKR) for farmakologisk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse (35) indeholder gennemgang af evidensen på baggrund af litteratursøgning opdateret januar 2014 inklusive upublicerede studier. En opdateret litteratursøgning identificerede en nyere metaanalyse af lithium (70), som dog ikke inkluderede nyere RCT ligesom der ikke generelt blev identificeret yderligere RCT på området. Evidensgrundlaget for NKR anvendes derfor i den følgende beskrivelse af effekt og bivirkninger. NKR har anvendt GRADE metoden til vurdering af evidens og formulering af anbefalinger, med evidens niveauerne høj, moderat, lav og meget lav. Forud for dette, er nævnt 1. og 2. valgs lægemidler i de inkluderede guidelines, vurderingen af evidensgrundlaget samt øvrige relevante forhold. Det skal bemærkes, at hverken NICE eller Helsedirektoratets guidelines specifikt giver anbefalinger for forebyggelse af hhv. mani eller depression. Derfor er anbefalingen for forebyggelse af ny affektiv episode også anført i det følgende for samtlige guidelines. CANMAT giver ikke evidenskategori inddeling for hvert anbefalet lægemiddel (1. valg forudsætter kategori 1 eller 2 evidens, 2. valg forudsætter kategori 3 evidens eller højere). For angivelse af evidensniveauer i de respektive guidelines henvises til bilag 1.

7.4.1 Vedligeholdelsebehandling ved bipolar lidelse type I

Forebyggelse af ny affektiv episode¹ - monoterapi

Guidelines konkluderer:

Lithium er 1. valg i alle guidelines:

Olanzapin og *quetiapin* er 1. eller 2. valg i alle guidelines:

WFSBP: *Lithium, lamotrigin, aripiprazol og quetiapin* er 1. valg.

Olanzapin og *risperidon* er 2. valg; *olanzapin* pga. risiko for vægtøgning og metabolisk syndrom. *Risperidon* pga. mindre god evidens.

CANMAT: *Lithium, valproat, olanzapin og quetiapin* er 1. valg.

Carbamazepin og *paliperidon* er 2. valg, på baggrund af mindre god evidens

Helsedirektoratet: *Lithium* er 1. valg. *Olanzapin, quetiapin og valproat* er 2. valg.

NICE: *Lithium* er 1. valg. Såfremt det ikke er effektivt kan tillægges *valproat*.

Lithium, lamotrigin, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, risperidon (moderat evidens) og *valproat* (lav evidens) har alle vist effekt i forhold til at forebygge ny affektiv episode. *Ziprasidon* og *paliperidon* (lav evidens) er undersøgt i hvert et studie af patienter med manisk index episode og viste effekt på forebyggelse af ny affektiv episode i forhold til placebo. I et lille studie (71) blev *oxcarbazepin* netop fundet effektivt i forhold til at forebygge ny affektiv episode (lav evidens) (35).

Valproat, lamotrigin og quetiapin har i overvejende berigede designs i sammenligning med *lithium* ikke vist forskelle i effekt (lav evidens) (35).

Olanzapin har i et studie vist akkurat større effekt end *lithium* i forebyggelse af ny affektiv episode (72) (moderat evidens). *Olanzapin* har i sammenligning med *risperidon* og *paliperidon* vist større effekt (35).

Forebyggelse af ny depressiv episode - monoterapi

Guidelines konkluderer:

Lithium er 1. valg i alle guidelines

Olanzapin og *quetiapin* er 1. eller 2. valg i alle guidelines

WFSBP: *Lamotrigin, quetiapin og lithium* er 1. valg.

Olanzapin er 2. valg og *valproat* er et muligt 3. valg.

CANMAT: *Lamotrigin, lithium, valproat, olanzapin og quetiapin* er 1. valg. *Carbamazepin* og *paliperidon* er 2. valg.

Helsedirektoratet: *Lithium* er 1. valg. *Olanzapin, quetiapin og valproat* er 2. valg.

NICE: *Lithium* er 1. valg. Såfremt det ikke er effektivt kan tillægges *valproat*. I monoterapi er *olanzapin, quetiapin og valproat* 2. valg. *Quetiapin* dog kun såfremt det har haft effekt i en forudgående akut depressiv eller manisk episode.

¹ 'Ny affektiv episode' repræsenterer terminologien anvendt i studierne, og er omfattet af det aggregerede effektmål i studierne. Forebyggelse af 'ny affektiv episode' betyder således ikke nødvendigvis, at et lægemiddel har effekt i forhold til at forebygge alle typer af affektive episoder, fx både mani og depression.

Lithium, lamotrigin og quetiapin har alle vist effekt på forebyggelse af depressiv episode (moderat evidens). For *olanzapin og valproat* blev der ikke fundet metaanalytisk evidens for effekt over for placebo på forebyggelse af depression (lav evidens), men der indgik positive studier hvor hhv. *olanzapin og valproat* behandlingsarmen ikke var beriget (35). RADS vurderer derfor, at *olanzapin og valproat* har mulig effekt på forebyggelse af depressiv episode.

I direkte sammenligning med *lithium*, har *quetiapin og lamotrigin* i berigede designs vist større effekt end *lithium* på forebyggelse af depressiv episode (lav evidens) (35).

Selvom den forebyggende effekt af *lamotrigin* er fundet i berigede designs, er det dog værd at bemærke, at den forudgående akutte episode blev behandlet med andre lægemidler samtidig med *lamotrigin*, og at indexepisoden i den ene af de to positive studier var mani, hvor der efterfølgende blev fundet forebyggende effekt ved depression af samme størrelsesorden, som i det studie, hvor indexepisoden var depression (73).

Amisulprid er kun undersøgt i et ukontrolleret studie visende en vis forebyggende effekt over for ny episode og manisk episode og evidensen blev i WFSBP guideline vurderet lav og givet laveste rekommandationsgrad.

Forebyggelse af ny manisk episode - monoterapi

Guidelines konkluderer:

Lithium er 1. valg i alle guidelines.

Olanzapin og quetiapin er 1. eller 2. valg i alle guidelines.

WFSBP: *Aripiprazol, lithium og quetiapin* er 1. valg.

Olanzapin og risperidon er 2. valg pga. risiko for vægtøgning og metabolisk syndrom samt prolaktin øgning for *risperidons* vedkommende.

CANMAT: *Lithium, valproat, olanzapin, quetiapin, risperidon og ziprasidon* er 1. valg. *Carbamazepin og paliperidon* er 2. valg.

Helsedirektoratet: *Lithium* er 1. valg. *Olanzapin, quetiapin og valproat* er 2. valg.

NICE: *Lithium* er 1. valg. Såfremt det ikke er effektivt kan tillægges *valproat*.

Lithium, aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon har alle vist effekt på forebyggelse af ny manisk episode (moderat evidens), mens dette ikke er vist for *valproat og lamotrigin* (lav evidens) (35).

I direkte sammenligning med *lithium*, var *olanzapin* i et studie (beriget for kombinationen af lithium+olanzapin) mere effektivt i forhold til forebyggelse af manisk episode (72) (moderat evidens).

Asenapin er undersøgt i et kontinuationsstudie i monoterapi hos patienter efter akut manisk episode, visende en effekt i forhold til at fastholde bedring, men uden data for forekomst af nye episoder og evidensen blev af WFSBP vurderet lav og givet laveste rekommandationsgrad.

Forebyggelse af blandingstilstande

Der er lavet sporadiske post-hoc analyser af data fra langtids-RCT med det formål at undersøge, hvorvidt (manisk) blandingstilstand som indexepisode prædikerer et særligt behandlingsudfald. Sådanne analyser har vist, at der er forebyggende effekt af *olanzapin og quetiapin* (forudsat akut effekt på indexepisoden) i forhold til placebo ved indexepisode manisk blandingstilstand. Specielt er det på baggrund af en enkelt undersøgelse vist, at den forebyggende effekt af *quetiapin* i sådanne tilfælde var større end den forebyggende effekt af *lithium*, når lithium ved randomiseringen erstattede *quetiapin*, som havde haft akut effekt på index-

episoden. Hvis serum-lithium blev holdt over 0.6 mmol/L udviskedes denne forskel dog (37). En enkelt RCT har indikeret, at lamotrigin i monoterapi formentlig er insuffisient som forebyggende behandling, hvis indexepisoden er manisk blandingstilstand (37).

Forebyggelse af selvmord

Der er ikke i effekt studier påvist forskelle i forekomst af selvmord mellem enkelte lægemidler og placebo, ej heller mellem lithium og øvrige lægemidler. En metaanalyse af 48 randomiserede kontrollerede studier primært hos patienter med affektive lidelser fandt, at lithium var mere effektivt end placebo i forhold til forebyggelse af selvmord, også blandt patienter med bipolar lidelse alene. Effekten var stor, lithium behandling reducerede risikoen for selvmord med over 50 %. Der var ikke sikkert større effekt af lithium end andre lægemidler i de sammenligninger, der var tilgængelige, men dokumentationen for effekt var samlet set bedst for lithium (74).

Kombinationsbehandling

Forebyggelse af ny affektiv episode – kombinationsbehandling

Guidelines konkluderer:

WFSBP: Giver ikke anbefalinger for kombinationsbehandling.

CANMAT: 1. valg er kombinationsbehandling med *lithium* eller *valproat* samt *quetiapin*. 2. valg er kombinationsbehandling med *lithium* og *valproat*, *risperidon*, *carbamazepin* eller *lamotrigin*, alternativt kombinationsbehandling med *olanzapin* og *fluoxetin*, *lithium* eller *valproat*.

Helsedirektoratet: 1. valg er kombination af to af lægemidlerne *lithium*, *quetiapin*, *olanzapin* og *valproat* (dog ikke to antipsykotika).

NICE: 1. valg er kombinationsbehandling med *lithium* og *valproat*.

I Sundhedsstyrelsens NKR er der ikke givet anbefalinger specifikt for forebyggelse af ny affektiv episode, men evidensgrundlaget er beskrevet. Yderligere har man vurderet evidensen uafhængigt af om behandlingen blev givet som monoterapi eller som tillægsbehandling, idet det blev skønnet, at effekten ikke var væsentlig forskellig mellem disse situationer. *Lithium i kombination med aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon, lamotrigin eller valproat* er fundet at have effekt på forebyggelse af ny affektiv episode; *lithium* har højeste evidensniveau (moderat evidens), hovedsagligt fra ikke-berigede studier, mens evidensen for øvrige lægemidler i det væsentlige er fra berigede studier (lav evidens). Såfremt den igangværende behandling er lithium, gives i NKR en højere anbefaling for fortsættelse af de øvrige lægemidler som tillægsbehandling såfremt disse har været anvendt og haft effekt i en forudgående akut sygdomsperiode, mens anbefalingen er svagere for påbegyndelse af behandling med lægemidlerne, såfremt de ikke har været anvendt tidligere (35).

Forebyggelse af ny depressiv episode – kombinationsbehandling

Guidelines konkluderer:

WFSBP: Giver ikke anbefalinger for kombinationsbehandling.

CANMAT: 1. valg er kombinationsbehandling med *lithium* eller *valproat* samt *quetiapin*. 2. valg er kombinationsbehandling med *lithium* og *valproat*, *risperidon*, *carbamazepin* eller *lamotrigin*, alternativt kombinationsbehandling med *olanzapin* og *fluoxetin*, *lithium* eller *valproat*.

Helsedirektoratet: 1. valg er kombination af to af lægemidlerne *lithium*, *quetiapin*, *olanzapin* og *valproat*.

NICE: 1. valg er kombinationsbehandling med *lithium* og *valproat*.

I Sundhedsstyrelsen NKR er *lithium i kombination med lamotrigin eller quetiapin* anbefalet som 1. valg; *lithium* har højeste evidensniveau (moderat evidens) hovedsagligt fra ikke-berigede studier, mens *lamotrigin* og *quetiapin* har højeste evidens niveau fra berigede studier (moderat evidens). Såfremt den igangværende behandling er *lithium*, giver NKR en højere anbefaling for fortsættelse af *quetiapin* og *lamotrigin* tillægsbehandling såfremt disse har været anvendt og haft effekt i en forudgående akut sygdomsepisode, mens anbefalingen er svagere for påbegyndelse af behandling med lægemidlerne, såfremt de ikke har været anvendt tidligere. 2. valg er ifølge NKR *lithium i kombination med aripiprazol, olanzapin, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat eller ziprasidon*, idet der muligvis er bedst evidens for behandling med *olanzapin* og *valproat* (35).

Forebyggelse af ny manisk episode – kombinationsbehandling

Guidelines konkluderer:

WFSBP: Giver ikke anbefalinger for kombinationsbehandling.

CANMAT: 1. valg er kombinationsbehandling med *lithium eller valproat samt aripiprazol, risperidon, quetiapin eller ziprasidon*. 2. valg er kombinationsbehandling med *lithium og valproat, risperidon, carbamazepin eller lamotrigin*, alternativt kombinationsbehandling med *olanzapin og fluoxetin, lithium eller valproat*.

Helsedirektoratet: 1. valg er kombination af to af lægemidlerne *lithium, quetiapin, olanzapin og valproat*.

NICE: 1. valg er kombinationsbehandling med *lithium og valproat*.

NKR har ikke givet anbefalinger specifikt for forebyggelse af ny manisk episode, men beskrevet evidensgrundlaget. *Lithium i kombination med aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon* blev fundet effektivt i forhold til forebyggelse af maniske episoder; *lithium* har højeste evidensniveau (moderat evidens) hovedsagligt fra ikke-berigede studier, mens evidensen for øvrige lægemidler i det væsentlige er fra berigede studier (moderat evidens) (35).

Såfremt den igangværende behandling er *lithium*, giver NKR en højere anbefaling for fortsættelse af de øvrige lægemidler som tillægsbehandling såfremt disse har været anvendt og haft effekt i en forudgående akut sygdomsepisode, mens anbefalingen er svagere for påbegyndelse af behandling med lægemidlerne, såfremt de ikke har været anvendt tidligere (35).

Ifølge WFSBP guideline har *asenapin* i et monoterapi kontinuationsstudie og et kontinuationsstudie som tillægsbehandling til *lithium* eller *valproat* hos patienter efter akut manisk -eller blandingsepisode, vist effekt i forhold til at fastholde bedring af maniske symptomer, men uden data for forekomst af nye episoder og evidensen blev af WFSBP vurderet lav og givet laveste rekommandationsgrad.

7.4.2 Vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type II

Guidelines konkluderer:

CANMAT: *Lithium, lamotrigin og quetiapin* er 1. valg.

Helsedirektoratet: *Lamotrigin* er 1. valg.

NICE og WFSBP: Ingen anbefalinger ved bipolar II.

Bipolar lidelse type II, er i DSM-5 defineret som tilbagevendende depression og hypomani. Lidelsen er karakteriseret ved høj forekomst af depressive episoder, patienter med denne undertype tilbringer trods medicinsk behandling ca. 50 % af tiden under billede af depression (75). Den forebyggende behandling hos patienter med bipolar lidelse type II bør derfor tilrettelægges, så den bedst muligt forebygger depression (15). Kun for lithium findes evidens fra kontrollerede studier for forebyggende effekt for både depression og hypomani (76).

Da forebyggelse af depression skønnes afgørende for valg af behandling, finder RADS ikke, at evidensen samlet set er tilstrækkelig til at differentiere mellem effekten for lithium, lamotrigin og quetiapin, såfremt behandlingen har været givet med effekt i en forudgående depressiv episode.

Såfremt der er tale om at påbegynde behandling med et præparat, der ikke tidligere har været anvendt eller haft effekt i en akut depressiv episode, er evidensen stærkere for lithium pga. evidens fra ikke-berigede studier.

Der er begrænset evidens for anvendelsen af antidepressiva og evidensen for bipolar I skønnes relevant at inddrage, under hensyntagen til nedenstående bemærkning. WFSBP finder en vis evidens (evidens kategori B) for antidepressiva i ikke-berigede populationer, mens evidensen er uklar eller mangelfuld for anvendelse ved bipolar II. Såfremt antidepressiva har været effektive og har været tolereret i en forudgående depressiv episode, skønner RADS, at behandlingen kan fortsætte. Dette i modsætning til ved bipolar I, hvor behandlingen skønnes at indebære risiko for at inducere mani eller destabilisering af sygdommen, hvilket ikke vurderes at være tilfældet ved bipolar II.

Konklusion vedr. effekt af vedligeholdelsesbehandling

Bipolar I

Forebyggelse af ny depressiv episode

- Lithium har vist forebyggende effekt uanset tidligere anvendelse (moderat evidens)¹
- Lamotrigin og quetiapin har vist forebyggende effekt hos patienter, som har haft effekt af behandlingen ved en aktuel akut episode (hhv. moderat og høj evidens)
- Olanzapin og valproat har mulig effekt uanset tidligere anvendelse (lav evidens)^{1,2}

Forebyggelse af ny manisk episode

- Lithium og olanzapin har vist forebyggende effekt uanset anvendelse ved forudgående akut episode (høj evidens)
- Aripiprazol, quetiapin, risperidon har vist forebyggende effekt hos patienter, som tidligere har haft effekt af behandlingen ved en aktuel akut episode (moderat evidens)¹

Kombinationsbehandling

- Der er vist effekt af enkelte kombinationsbehandlinger versus monoterapi
- Der er stort set ingen sammenlignende studier mellem forskellige kombinationsbehandlinger, hvorfor anbefalinger for valg af lægemiddel må baseres på dokumentationen af de enkelte lægemidlers effekt i monoterapi

Bipolar II

Forebyggelse af ny depressiv episode

- Der er vist effekt for lithium, lamotrigin og quetiapin specifikt for bipolar II (lav evidens)

Forebyggelse af ny hypoman episode

- Lithium har vist effekt (lav evidens)
- Det er rimeligt at antage, at andre lægemidler, som forebygger mani, også kan forebygge hypomani (ingen evidens).

1. Indirekte relevans: Se Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje SoF-tabeller for uddybning.

2. Upræcis estimat. Se Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje SoF-tabeller for uddybning.

7.5 Bivirkninger

I det følgende afsnit gennemgås forskelle i de udvalgte bivirkningsmål jf. afsnit 6.

De udvalgte guidelines har generelt ikke foretaget en systematisk vurdering af bivirkninger. WFSBP omtaler bivirkninger for de enkelte lægemidler, hvilket i nogle tilfælde medfører en lavere rekommandationsgrad for lægemidlet, men man har ikke systematisk vurderet om der er klinisk relevante forskelle mellem de enkelte lægemidler.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Forekomsten af EPS har, som beskrevet i afsnit 6, betydning for anbefalingen af antipsykotika ved både akut episode og vedligeholdelsesbehandling (kritisk outcome).

Der er kun fundet få metaanalyser, som har vurderet forskellen i EPS mellem de enkelte antipsykotika anvendt ved bipolar lidelse. I en metaanalyse af haloperidol, som inkluderede patienter med akut *mani* medførte haloperidol (gennemsnitlig anvendt ca. 8 mg) signifikant flere EPS end olanzapin, quetiapin og risperidon (77). Forskellen i NNH var ca. 4-5 mellem haloperidol og de tre atypiske antipsykotika.

Der er meget få studier, hvor to atypiske antipsykotika er sammenlignet indbyrdes hos patienter med bipolar lidelse.

RADS har, i vejledningen for medicinsk behandling af psykotiske tilstande, foretaget en gennemgang af risikoen for EPS på basis af store metaanalyser af patienter med skizofreni, hvor næsten samtlige antipsykotika indgår og rangordnes ift. risiko for EPS (24). Blandt de antipsykotika som også har dokumenteret effekt ved bipolar lidelse (og dermed er relevante her), blev der hos patienter med skizofreni vurderet, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle i graden af EPS mellem aripiprazol, lurasidon (max 74 mg), olanzapin, paliperidon (max 6 mg), quetiapin, risperidon (max 4 mg), hvorfor disse antipsykotika blev ligestillet under forudsætning af, at de angivne doser for hhv. lurasidon, paliperidon og risperidon ikke overskrides. Haloperidol i sammenlignelige doser medførte derimod flere EPS, herunder risiko for tardiv dyskinesi, hvorfor dette ikke blev anbefalet som 1. valg.

Selvom den omtalte RADS-vejledning omhandler patienter med psykoser er det rimeligt at antage, at lignende forhold vedr. EPS gør sig gældende hos patienter med bipolar lidelse. For patienter med mani er der i RCT anvendt risperidon i doser fra 1-6 mg (gennemsnitlig 4,1 mg per dag) og paliperidon i doser fra 6-12 mg (21). I de RCT af lurasidon ved bipolar depression er der anvendt hhv. 20-60 mg og 80-120 mg per dag. EPS var her særlig udtalt ved den høje dosis (NNH=20 for 20-60 mg, og NNH=11 for 80-120 mg), som i øvrigt ikke medførte bedre effekt (68).

Asenapin indgik ikke i vejledningen for psykoser. I en metaanalyse af asenapin, som omfattede to sammenlignede studier med olanzapin ved akut mani blev der fundet signifikant flere akut behandlingskrævende tilfælde af parkinsonisme end for olanzapin, men ingen forskel i andre former for EPS (lav evidens pga. meget upræcise estimater) (78).

Samlet set konkluderes, at haloperidol medfører klinisk relevant større risiko for EPS, hvorimod der ikke er fundet kliniske relevante forskelle i EPS mellem de atypiske antipsykotika såfremt ovennævnte doser ikke overskrides.

Vægtøgning

Risiko for vægtøgning er, som tidligere nævnt i afsnit 6, af betydning for hvilke lægemidler der kan anbefales til vedligeholdelsesbehandling (kritisk outcome), hvorimod dette har mindre betydning i den akutte og relativt kortvarige behandling af akutte episoder. Det bør dog tillægges betydning såfremt man ønsker at fortsætte med samme lægemiddel som vedligeholdelsesbehandling.

En metaanalyse, hvori der indgår studier med direkte sammenligning af olanzapin med hhv. lithium og valproat ved mani medførte olanzapin signifikant mere vægtøgning (79). I studier af patienter med bipolar depression var der markant flere patienter med mere end 7 % vægtøgning for olanzapin ift. placebo (NNH=5), sammenlignet med quetiapin ift. placebo (NNH=13-75 i forskellige studier og doser) (80). I begge tilfælde er der tale om relativt kortvarig behandling.

I Sundhedsstyrelsens NKR af vedligeholdelsesbehandling fandt man, at både olanzapin, quetiapin og lithium medførte signifikant vægtøgning i forhold til placebo, mens aripiprazol, risperidon og lamotrigin ikke sikkert adskilte sig fra placebo. Valproat viste vægtøgning i ét studie i forhold til placebo, mens oxcarbazepin, paliperidon og ziprasidon kun indgik med et studie hver og ikke var sikkert forskellige fra placebo. Det er ikke mulig på denne baggrund at udtale sig om forskelle mellem de nævnte lægemidler. En sammenligning svækkes yderligere af, at der for nogle af lægemidlerne er anvendt et beriget design, hvor de patienter som tog markant på i vægt blev ekskluderet inden randomisering til vedligeholdelsesbehandling (35).

I RADS vejledning for psykotiske tilstande konkluderede man, at olanzapin adskilte sig fra øvrige antipsykotika, ved at inducere vægtøgning af moderat størrelse, hvilket, sammen med en tilsvarende øget forekomst af andre metaboliske bivirkninger, var den direkte årsag til, at olanzapin ikke blev anbefalet som 1. valg (24).

Det konkluderes, at olanzapin medfører klinisk relevant større vægtøgning, hvorimod der ikke er fundet klinisk relevante forskelle mellem andre antipsykotika som taler imod en ligestilling af disse.

Akatisi

Forekomst af akatisi (et EPS), er ikke altid rapporteret selvstændigt. Det er en velkendt bivirkning ved antipsykotika og nævnes især i forbindelse med aripiprazol og haloperidol, men er ikke systematisk undersøgt for alle antipsykotika, idet EPS ofte rapporteres samlet.

I en metaanalyse af haloperidol, som inkluderede patienter med akut mani medførte haloperidol signifikant hyppigere akatisi end både olanzapin og quetiapin (forskul NNH ca. 4-5) (77). I en metaanalyse af aripiprazol (15 mg) var forekomsten af akatisi signifikant lavere sammenlignet med haloperidol (10 mg) (forskul i NNH ca. 9) (46).

Et review af studier af antipsykotika anvendt ved bipolar depression medførte aripiprazol markant hyppigere akatisi ift. placebo (NNH=5) ift. lurasidon versus placebo (NNH=12-18 for monoterapi afhængig af dosis) og ziprasidon versus placebo (NNH=38-51 afhængig af dosis). Akatisi for olanzapin og quetiapin blev ikke opgjort (80).

Der er basis for at konkludere, at aripiprazol medfører klinisk relevant større risiko for akatisi end øvrige undersøgte atypiske antipsykotika. Dette tillægges ikke så afgørende betydning at aripiprazol ikke kan anvendes som et muligt 1. valg.

Sedation

Sedation kan i nogle tilfælde være ønskeligt i den akutte fase, men er generelt en uønsket bivirkning i vedligeholdelsesbehandling.

Der er i en metaanalyse af haloperidol ved akut mani ikke fundet forskel i sedation mellem haloperidol sammenlignet med olanzapin, quetiapin og risperidon (77). I en anden metaanalyse af olanzapin anvendt ved mani fandt man, på baggrund af en enkelt studie, en signifikant højere forekomst af sedation sammenlignet med valproat (79).

I en metaanalyse hos patienter med bipolar depression, hvor man rangordnede lægemidlerne efter risiko for sedation, havde quetiapin depottablet numerisk den største risiko [NNH=4 for 300 mg], men var pga. overlappende konfidensintervaller ikke signifikant forskellig fra quetiapin tabletter (NNH for 300 mg varierer fra 6-9 i de forskellige studier), olanzapin eller ziprasidon (80).

I Sundhedsstyrelsens NKR af vedligeholdelsesbehandling var olanzapin og quetiapin forbundet med signifikant højere forekomst af sedation end placebo, mens der ikke var forskel mellem placebo og lithium, lamotrigin, risperidon og aripiprazol. Sammenlignet med lithium, ser både quetiapin og valproat behandling ud til at medføre øget risiko for sedation. Data for oxcarbazepin, paliperidon og ziprasidon var ikke tilstrækkelige til at udtale sig om effekt på sedation. Den højere forekomst af sedation ved quetiapin behandling førte her ikke til nedgradering af anbefalingen af quetiapin (35).

Således synes især olanzapin og quetiapin og muligvis også valproat medfører en højere grad af sedation end de øvrige lægemidler.

I det en række andre faktorer (EPS, vægtøgning mv. jf. afsnit 6) også har betydning for præparatvalg finder RADS, ligesom Sundhedsstyrelsen ikke, at en mulig højere forekomst af sedation hindrer anbefaling af olanzapin og quetiapin til den generelle patientpopulation. Det udelukker ikke, at det kan have betydning hos den enkelte patient, fx ved overvejelser om behandlingsskift.

QT-forlængelse

I RADS vejledning for behandling af psykotiske tilstande blev ziprasidon ikke anbefalet som 1. valgspræparat pga. risiko for QT-forlængelse (24).

I en amerikansk database, som løbende overvåger den publicerede litteratur for lægemidlers arytmi-risiko klassificeres både aripiprazol og olanzapin som lægemidler med "mulig risiko for TdP". Clozapin, ziprasidon og lithium klassificeres ligeledes som havende "mulig risiko", hvorimod haloperidol klassificeres som "kendt risiko" for TdP (81).

Datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at udelukke en kardiell risiko ved nogle af stofferne eller konkludere, om der er forskel mellem lægemidlerne, og der synes dermed ikke at være basis for her at fravælge ziprasidon på denne baggrund.

Antidepressiva er ligeledes forbundet med forskellig grad af risiko for QT-forlængelse. RADS-vejledning for unipolar depression anbefaler her sertralin frem for andre SSRI (63).

Ved manglende effekt vil det ofte være nødvendigt at kombinere flere lægemidler med mulig eller kendt QT-forlængende effekt, hvorfor der må være særlig opmærksomhed på monitoring af kardiell risiko.

Risiko for QT-forlængelse er ikke afgørende for de generelle anbefalinger her, men kan have betydning for den enkelte patient.

Andre bivirkninger

De enkelte lægemidler er forbundet med en række andre bivirkninger (prolaktinrelaterede bivirkninger, seksuelle forstyrrelser, hovedpine, svimmelhed mv). For lithium er det særlig relevant, at være opmærksom på, at langvarig behandling med lithium kan nedsætte nyrefunktionen. Det skal nævnes, at et svensk registerstudie konkluderer, at behandling med lithium med tilstræbt serum lithium koncentration mellem 0.6-0.8 mmol/l og kontrol af serum kreatinin hver 3.-6. måned ikke øger risikoen for udvikling af end-stage kronisk nyresygdom (dialyse eller nyretransplantation) (82,83). Et endnu ikkepubliceret dansk studie finder samme resultater. For valproat nævnes i produktresuméet en øget risiko for polycystisk ovariesyndrom.

RADS har ikke fundet, at disse bivirkninger er af afgørende betydning for, om et lægemiddel kan anbefales til den generelle voksne patientpopulation. Det er naturligvis relevant at informere den enkelte patient herom før start af behandling, spørge ind til ved opfølgning og monitorere herfor. For oplysninger herom henvises til de respektive produktresuméer og indlægsedler for det enkelte lægemiddel.

Konklusion om forskelle i bivirkninger

- Haloperidol medfører større risiko for EPS og akatysi end de øvrige lægemidler (høj evidens)
- Aripiprazol medføre større risiko for akatysi end andre atypiske antipsykotika (lav evidens)^{1,2}
- Olanzapin medfører større risiko vægtøgning end de øvrige lægemidler (høj evidens)
- Olanzapin og quetiapin medfører større risiko for sedation end de øvrige lægemidler (moderat evidens)¹, men der ikke vist klare forskelle mellem olanzapin og quetiapin
- Haloperidol, og muligvis clozapin, lithium og ziprasidon er forbundet med øget arytmi-risiko, men adskiller sig ikke klart fra øvrige lægemidler (meget lav evidens)^{1,3}.

1. Ikke direkte sammenlignet

2. NNH for akatysi er lav, hvilket stemmer overens med den kliniske erfaring

3. Opgjort på surrogatmål (QT-forlængelse). Klinisk hændelse er sjælden.

7.6 Effekt og bivirkninger hos børn og unge

De identificerede RCT studier af bipolar lidelse hos børn og unge er primært fra USA og dækker aldersgruppen 3-17 år. Diagnosen bipolar lidelse stilles sjældent i børne og ungdomspsykiatrien i Danmark før 15 -16 års alderen (knap 25 % er yngre end 16 år ved første diagnose (11). Bipolar lidelse diagnosticeres således sjældent under 15 års alderen, hvor den diagnostiske usikkerhed endvidere er større. Derfor tillægges RCT studier med mindre børn mindre vægt i de samlede anbefalinger.

Effekt ved manisk episode

Vurdering af effekt og bivirkninger ved behandling af mani hos børn og unge indgår i NICE (17), CANMAT (15) og Helsedirektoratet (18). Den eneste guideline, som fokuserer alene på børn og unge er ACAAP (38), som imidlertid er fra 2007 og derfor kun inkluderer få RCT (de fleste RCT af mani er gennemført efter 2007).

Guidelines konkluderer:

NICE anbefaler kun aripiprazol til mani. Hvis aripiprazol ikke kan anvendes henvises til anbefalingerne for voksne.

CANMAT anbefaler at bruge voksenanbefalingerne for med omhu.

ACAAP anbefaler at følge anbefalinger for voksne.

Helsedirektoratet anbefaler:

Aripiprazol, risperidon og quetiapin som 1. valg

Lithium og olanzapin som 2. valg:

Antiepileptika frarådes som monoterapi.

Baggrund for anbefalingerne i guidelines

NICE anbefaling af aripiprazol er alene begrundet i, at det er det eneste lægemiddel, som er godkendt af EMA til behandling af mani hos børn og unge (godkendt fra 13 år og opefter).

CANMAT giver ikke specifikke anbefalinger for lægemiddelvalg hos børn, men nævner dog, at FDA har godkendt lithium til behandling af mani hos børn >12 år, aripiprazol, risperidon og quetiapin til børn over 13 år. FDA har endvidere godkendt olanzapin og ziprasidon til børn over 13 år som 2. valg, grundet hhv. metaboliske bivirkninger og risiko for QT forlængelse. FDA's godkendelse af lithium er, ifølge CANMAT, sket på baggrund af ekstrapolation af evidens for voksne, idet der ikke er valid evidens fra studier med børn og unge.

Gennemgang af studier med børn og unge

Ved den systematiske litteratursøgning blev der identificeret 15 RCT, som inkluderede behandling af mani hos børn og unge i alderen 3-18 år - oftest 10-17 år (se oversigt i bilag 3) (84-98).

I placebokontrollerede studier har aripiprazol (92), quetiapin (93), olanzapin (86), risperidon (87-89,97) og ziprasidon (90) vist effekt i behandling af mani. Der er i placebokontrollerede studier ikke fundet effekt af lithium (84,85), valproat (91,97), topiramet (94) samt oxacarbazepin (95) ved mani hos børn og unge. Manglende evidens for effekt af lithium i de to publicerede studier kan skyldes små patientpopulationer (hhv. 25 og 40 patienter), vanskeligt behandlelige populationer (sekundært stofafhængighed (85)) og det valgte diskontinueringsdesign (84).

Et mindre RCT med 50 børn og unge har ikke fundet forskel i effekten af valproat og quetiapin på det primære effektmål (YMRS) ved akut mani (96), mens et andet studie fandt bedre effekt af valproat sammenlignet med topiramet (98).

Konklusion om effekt ved manisk episode hos børn og unge

- Der er, som hos voksne, vist effekt af aripiprazol, quetiapin, olanzapin, risperidon og ziprasidon (lav evidens)^{1,2}
- Der er ikke vist effekt af lithium (lav evidens)^{2,3}, men det udelukker ikke, at lithium, som er veldokumenteret hos voksne (høj evidens) også kan have effekt hos børn og unge
- Det er modstridende evidens for effekten af valproat (meget lav evidens)⁴, hvorfor man ligeledes må indrage evidens fra studier med voksne.

1. Kun ét studie med undtagelse af risperidon.
2. Indirekte relevans: Studiepopulationerne er generelt yngre (inkluderer børn ned til 10 år, studie af lithium ned til 5 år) end den population som i Danmark hyppigst diagnosticeres med bipolar lidelse (15-17 år, sjældent under 15 år)
3. Meget lille patientpopulation (risiko for type 2 fejl).
4. Ingen effekt i to placebokontrollerede studier. Mulig effekt i sammenlignende studier.

Effekt ved depressiv episode

Guidelines konkluderer:

NICE, CANMAT og ACAAP henviser til voksenanbefalingerne.

Helsedirektoratet anfører svag støtte for lithium, lamotrigin og quetiapin.

Der er meget få RCT for børn og unge med bipolar depression, hvorfor de fleste guidelines anbefaler non-farmakologisk intervention og henviser til voksenanbefalingerne, såfremt der er behov for farmakologisk behandling.

Ved den systematiske litteratursøgning blev der identificeret tre RCT omhandlende behandling af bipolar depression hos børn og unge i alderen 10-18 år (se bilag 3). Resultaterne af to studier af quetiapin vs. placebo peger på at behandlingen er ineffektiv i behandling af bipolar depression hos børn og unge (99,100). Det ene studie inkluderede imidlertid kun 32 patienter (100) og i det andet studie var der et højt placebo respons bl.a. da de inkluderede patienter led af mildere depressive tilstande (99). Et studie viste god effekt af kombinationsbehandling (olanzapin+fluoxetin) vs placebo (101).

Konklusion vedr. effekt ved depressiv episode hos børn og unge:

- Der er vist effekt af kombinationen olanzapin+fluoxetin (moderat evidens)¹
- Der er ikke vist effekt af quetiapin (lav evidens)², men det udelukker ikke, at quetiapin, som er veldokumenteret hos voksne (høj evidens) også kan have effekt hos børn og unge.

1. Kun ét studie

2. Det ene studie var et pilotstudie med kun 32 patienter i alderen 12-17 år (risiko for type 2 fejl). Det andet studie inkluderede børn og unge med depressionen af lettere grad og med meget høj høj placebo respons. Endvidere inkluderedes børn ned til 10 år, hvilket er yngre end den population man normalt behandler i Danmark.

Vedligeholdelsesbehandling

Guidelines konkluderer:

NICE, CANMAT og ACAAP henviser til voksenanbefalingerne.

Helsedirektoratet anbefaler:

Lithium som 1. valg

Antipsykotika og lamotrigin som 2. valg.

Der er meget få RCT af vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge, hvorfor de fleste guidelines fortrinsvis anbefaler non-farmakologisk intervention og henviser til voksenanbefalingerne, såfremt der er behov for farmakologisk behandling. Kun Helsedirektoratet giver konkrete anbefalinger for lægemiddelvalg hos børn og unge. Disse er dog overordnet i tråd med anbefalingerne for voksne. Det angives dog ikke specifikt, hvilke antipsykotika der anbefales til børn. Hos voksne er kun olanzapin og quetiapin anbefalet, men de nyere studier af disse hos børn og unge (se senere) indgår ikke i Helsedirektoratets guideline.

Ved den systematiske litteratursøgning er der identificeret to RCT (se bilag 3). Et sammenlignende studie mellem valproat og lithium hos børn fra 5-17 år viser ingen signifikante forskelle i effekt mellem de to behandlingsgrupper (102), men da der ikke indgår en placebogruppe kan man ikke konkludere noget vedrørende effekten. Et mindre og metodologisk problematisk studie med 60 børn og unge i alderen 4-9 år viser ikke effekt af vedligeholdelsesbehandling med aripiprazol vs. placebo (103). Behandlingen i dag bygger derfor næsten udelukkende på viden ekstrapoleret fra voksenstudier, hvor de gavnlige og skadelige virkninger af vedligeholdelsesbehandling er bedre belyst.

Konklusion vedr. effekt ved vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge:

- Kun aripiprazol er undersøgt hos børn og unge, men var uden effekt (lav evidens)^{1,2,3}
- Det udelukker ikke, at aripiprazol eller andre lægemidler, hvor der er vist effekt hos voksne, også har effekt hos børn.

1. Kun et studie
2. Lav statistisk styrke (N=60)
3. Meget små børn – validiteten af diagnosen er usikker, idet 90% af børnene fik en komorbid diagnose med ADHD og 18 % en komorbid diagnose med disruptiv behaviour disorder.

Bivirkninger hos børn og unge

Der er, som tidligere nævnt, kun få RCT med børn og unge, heraf meget få studier som inkluderer børn under 10 år. Som udgangspunkt ses den samme type af bivirkninger som hos voksne, men studierne er ofte kortvarige, af lav kvalitet og med relativt få patienter, hvilket gør det vanskeligt at konkludere noget om sikkerheden af de undersøgte lægemidler. I det følgende inkluderes derfor bivirkningsdata for andre indikationer, hvor sikkerheden er bedre undersøgt.

Lithium

Bivirkninger ift. placebo er ikke opgjort i RCT med børn og unge, hvorfor der ikke kan udtales noget herom. Ved anvendelse af lithium hos børn og unge er det væsentligt at etablere tæt samarbejde med både patient og omsorgspersoner (forældre, kontaktpersoner) mhp at sikre kontinuitet og relevant opfølgning.

Antipsykotika

Forekomsten af bivirkninger i form af vægtøgning og sedation er højere hos børn end hos voksne, hvorimod der ikke synes af være hyppigere forekomsten af EPS og akatisi hos børn end hos voksne (24,41).

Risperidon (og paliperidon) forbindes ofte med risiko for prolaktinstigning og deraf prolaktinrelaterede bivirkninger og mulig påvirkning af pubertetsudvikling. Hos børn med skizofreni blev der dog ikke fundet entydig evidens herfor sammenlignet med andre nyere antipsykotika. Risperidon blev her anbefalet som 1. valg hos især mindre børn, idet der generelt er bedst sikkerhedsdata for risperidon hos denne patientgruppe baseret på bl.a studier af børn med autismespektrumforstyrrelser ned til 5 år (24). Ifølge de godkendte produktresuméer skal man dog stadig være opmærksom på vægtøgning, sedation (indvirker på indlæringen) og påvirkning af den pubertære udvikling. I en metaanalyse synes ziprasidon at medføre mere udtalt QT-forlængelse end øvrige antipsykotika, men den kliniske relevans heraf synes uafklaret (104).

Antiepileptika

Lamotrigin er ikke undersøgt i RCT hos børn og unge med bipolar lidelse. Mht. bivirkninger findes der til gengæld en række studier, herunder 9 RCT der belyser, forekomsten af bivirkninger ved epilepsibehandling hos børn og unge. Disse data er netop gennemgået i et systematisk review fra 2015 og viser hududslæt som den hyppigste bivirkning (7,3 %), dog kun meget sjældent Stevens-Johnson Syndrom (0,09 %). Overordnet ses en øget risiko for bivirkninger ved polyfarmaci (105).

Ifølge de godkendte produktresuméer findes der, for børn med epilepsi, data ned til 2 årsalderen, men der er ingen data for, hvordan lamotrigin påvirker den fysiske eller psykiske udvikling af barnet. Det fremgår desuden, i overensstemmelse med det nævnte review, at man skal være særlig opmærksom på alvorlige hududslæt, samt at risikoen er højere hos børn end hos voksne.

For valproat findes ifølge de godkendte produktresuméer data for epilepsi helt ned til spædbarnsalderen, som viser en øget risiko for levertoksicitet, der hos børn over 3 år falder i takt, med at børnene bliver ældre. Polycystisk ovariesyndrom angives som en sjælden bivirkning. Da overvægt er en risikofaktor herfor, skal man være opmærksom på vægtøgning, som især ses i starten af behandlingen. Valproat bør ikke anvendes til hverken små piger eller teenagepiger pga. høj risiko for teratogenitet ved en evt. graviditet. Endvidere er der hos børn særligt rapporteret opmærksomhedsforstyrrelser som en almindelig bivirkning.

Olanzapin kombineret med fluoxetin

I et 8 ugers studie for bipolar depression var behandlingsrelaterede bivirkninger signifikant hyppigere ved kombinationsbehandling med olanzapin og fluoxetin end ved placebo (vægtøgning: 4.4 kg versus 0,5 kg, øget appetit, somnolens) ligesom hyperlipidæmi, stigning i levertal, prolaktin og QT forandringer ved EKG var meget hyppigt til hyppigt (101).

SSRI

Fluoxetin og sertralin er godkendt til børn og unge til hhv. svær unipolar depression (fra 8 år) og Obsessive Compulsive Disorder (fra 6 år). Af de godkendte produktresuméer fremgår, at man ved behandling af børn og unge skal være særlig opmærksom på risiko for selvmordsrelateret adfærd. Der er ikke fundet RCT som kan belyse effekt eller sikkerhed af SSRI i monoterapi ved bipolar depression hos børn og unge, herunder indflydelse på selvmordsrisiko.

Konklusion vedr. bivirkninger hos børn og unge

- Mindre børn er generelt mere følsomme for bivirkninger end voksne, hvilket skal afvejes mod den tilsvarende mere mangelfulde evidens for effekt
- Især vægtøgning og sedation synes hyppigere hos børn end hos voksne.

7.7 Effekt og bivirkninger hos ældre

Gruppen af ældre patienter med bipolar lidelse består både af patienter med tidlig debut ("early-onset"), der er blevet ældre, og patienter med sen debut ("late-onset"), eventuelt sekundært til anden sygdom i centralnervesystemet. Det anslås, at omkring 10 % af patienter med bipolar lidelse har sygdomsdebut efter 50-års alderen (106).

Effekt

Der er ikke udført RCT på populationer af ældre patienter med bipolar lidelse, og eksisterende internationale guidelines indeholder ikke specifikke anbefalinger vedrørende præparatvalg til ældre, men henviser til generelle anbefalinger for voksne. Man ekstrapolerer derfor effekten fra RCT af voksne patienter, hvor ældre patienter over 65 år ofte er ekskluderet.

Bivirkninger

Ældre patienter er generelt mere udsatte for bivirkninger, og behandlingen er kompliceret af aldersrelaterede farmakokinetiske og farmakodynamiske ændringer samt øget risiko for interaktioner med andre lægemidler pga. hyppig komorbiditet. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed ved at anvende lavere initialdoser og øge dosis langsomt ("start low, go slow") end når man behandler yngre patienter.

Den glomerulære filtrationsrate aftager fra omkring 40-års alderen, og dosis af renalt eliminerede lægemidler som *lithium* skal justeres jævnlige for at forebygge toksicitet (107). Det anbefales at serummonitorere lithium hver 3. måned hos ældre (for voksne anbefaler NICE hver 3-6. måned). Der bør tilstræbes laveste effektive serumniveau (<0.8 mmol/l), dosering én gang i døgnet samt særlig agtpågivenhed i forhold til medicinering med lægemidler, der påvirker lithium-clearance (diuretika, NSAID, ACE-inhibitorer m.fl.), med henblik på at mindske risiko for kroniske nyreskader (108).

Ældre patienter har også øget følsomhed for bivirkninger til antipsykotika. Dette beror især på farmakodynamiske forhold. Som følge af øget forekomst af EPS, antikolinerge effekter, ortostatisme og kardiotoxicitet (herunder QT-forlængelse), vil risk benefit ratio for antipsykotisk behandling af ældre ofte være mere ugunstig end hos yngre. Antipsykotisk behandling af ældre er i nogle undersøgelser forbundet med øget mortalitet og øget forekomst af cerebrovasculære episoder. Risikoen synes særligt at være forbundet med behandling af ældre med demenssygdom, og det er endnu uafklaret, om der også er øget risiko ved behandling af ældre med bipolar lidelse (109).

Der er som udgangspunkt ikke indikation for at foretage medicinskift i forløbet af en vedligeholdelsesbehandling blot pga. alder, hvis behandlingen ellers er effektiv og veltolereret. Der vil således også hos ældre patienter være en stor risiko for recidiv i forbindelse med seponering eller skift af behandling.

Konklusion om effekt og bivirkninger hos ældre (> 65 år)

- Der er ikke selvstændig evidens for effekt hos ældre, hvorfor behandlingen beror på ekstrapolation fra voksne under 65 år
- Særlig opmærksomhed på dosering af lithium pga. på aldersrelateret nedsat nyrefunktion, samt hyppigere comorbiditet og deraf evt. interaktioner med andre lægemidler
- Grundet øget følsomhed for bivirkninger bør behandling initieres med lavere startdosis og dosisøgning bør foretages langsommere.

7.8 Graviditet

Følgende tager udgangspunkt i den tværfaglige guideline fra Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (13).

Farmakologisk behandling af bipolar lidelse under graviditet er en højt specialiseret funktion, som ifølge Sundhedsstyrelsen kun bør varetages i specialklinikker for affektive lidelser. Vejledning i medicinsk behandling af gravide kræver nøje kendskab til patienten og det konkrete sygdomsforløb, til særlige risikofaktorer og til behandlingen. Den bør foregå i et tæt samarbejde med obstetriske afdelinger.

Behandling med stemningsstabiliserende medicin hos gravide

Planlagt graviditet og opstart under graviditeten

1. Ordination og kontrol af patientens behandling bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri, ideelt på en specialklinik inden for regionspsykiatrien
2. *Lithium* er fortsat en hjørnesten i behandlingen af bipolar lidelse, og da den absolutte risiko for teratogene skader er lille, anbefales det at anvende lithium, såfremt der efter en samlet vurdering findes indikation for stemningsstabiliserende behandling under graviditeten. Serummonitorering anbefales hver måned
3. *Valproat* er kontraindiceret under graviditet pga. høj risiko for neuralrørsdefekter
4. Ved bipolar lidelse med primært eller udelukkende maniske episoder kan *lithium*, *olanzapin*, *risperidon*, *quetiapin* og *clozapin* anvendes.
5. Ved bipolar lidelse med primært depressive episoder eller uden maniske episoder gennem mange år kan *lamotrigin* anvendes. Generelt anbefales brug af doser op til 300 mg. Særlig forsigtighed tilrådes ved højere doser, hvor serummåling tilrådes hver måned.

Pga. manglende dokumenteret effekt finder RADS dog ikke, at clozapin har en fremtrædende plads ved behandling af gravide.

Profylaktisk behandling med folinsyre (5 mg dagligt) bør iværksættes ved graviditetsønske for at forebygge neuralrørsdefekter. Behandlingen med folinsyre fortsætter i 1.trimester.

Vedr. valproat har EMA endvidere indskærpet, at det kun bør anvendes til fertile kvinder hvis andre behandlinger har vist sig ineffektive. Vælges det at behandle fertile kvinder, skal det sikres at kvinden ikke er gravid og sikker antikonception anvendes (110).

Graviditet opstået under en eksisterende behandling

Patienten bør vurderes af speciallæge i psykiatri. Indikationen for medicinsk behandling under graviditet af kvinder med bipolar lidelse beror bl.a. på følgende faktorer:

1. Den generelle evidens for effekt af vedligeholdelsesbehandling af forskellige præparater
2. Den generelt forhøjede risiko for tilbagefald/udvikling af nye episoder under og efter graviditet med og uden stemningsforebyggende medicin
3. Risiko for teratogene skader for de enkelte præparater
4. Den individuelle patients sygdomsforløb (debuttidspunkt, aktuel alder, antal sygdoms-episoder, type og sværhedsgrad af affektive episoder, evt. tidligere graviditetsforløb)
5. Effekt og evt. bivirkninger af stemningsstabiliserende medicin for den enkelte patient

På baggrund af punkterne 1-5 foretages en faglig vurdering af patientens individuelle risiko for affektive episoder versus teratogene skader, hvilket danner baggrund for patient og ægtefælles beslutning vedrørende medicinsk behandling under graviditeten.

Konklusion vedr. lægemiddelvalg til gravide¹

Ved afvejning af evidens for effekt og risiko for teratogene skader vurderes:

- Lithium for at være det mest sikre lægemiddel
- Ved primært maniske episoder kan desuden anvendes olanzapin, risperidon og quetiapin
- Ved primært depressive episode kan lamotrigin overvejes.

1. Baseret på den tværfaglige danske guideline fra DPS, DSOG og DSKF 2014

8 Adherence

Hvordan påvirker antallet af lægemidler og medicinskift adherence?

For patienter med bipolar lidelse er compliance estimeret til at være 20-66 % (111) Der er mange faktorer der påvirker den samlede compliance for denne patientgruppe, herunder selve lidelsen, sociale forhold, lægens holdning og kommunikation, samt den faktiske behandling. Et studie har identificeret parametre der er associeret med en lav compliance, herunder bl.a. psykiatriske symptomer, især depression, polyfarmaci og forebyggende behandling.

Generelt vides det at komplekse behandlingsregimer øger risikoen for non-compliance og jo flere lægemidler patienten er i behandling med, desto højere er risikoen for lav compliance. Ændringer i ordinationerne kan medføre lavere compliance og præparatskift blandt analoge præparater nedsætter compliance med godt 20 %. Endelig er patienter der fortsætter med deres oprindelige medicin mere compliant end de patienter, hvor præparatet skiftes (112).

Adherence ift. de enkelte lægemidler

Behandlingen med lithium kræver serum-monitorering, hvilket kan være vanskeligt at gennemføre hos patienter indlagt med svær mani. Omvendt kan hyppige fremmøder i forbindelse med serum-monitorering ved ambulant behandling af patienter med mere moderat mani medvirke til at øge kompliance med behandlingen.

Anvendelse af lithium forudsætter, at patienter er adherent ift. blodprøvekontrol, hvilket kan betyde, at der vil være nogle patienter med fx misbrug, hvor lithium ikke er 1. valg.

Ziprasidon og lurasidon skal indtages sammen med et måltid, da optagelse af lægemidlet ellers vil være signifikant nedsat.

Omvendt skal quetiapin depottablet indtages på tom mave, men da den ofte indtages til natten pga. den sederende effekt vurderes dette ikke at have stor betydning ift. adherence.

Quetiapin depottablet kan, ligesom de fleste andre antipsykotika, doseres én gang daglig. Den almindelige tablet anbefales ift. produktresuméet doseret to gange daglig pga. den relative korte halveringstid (7 timer), men det er en klinisk erfaring, at den også kan doseres én gang dagligt. Dosering to gange daglig medfører ikke nødvendigvis væsentlig ringere adherence end dosering én gang daglig, hvorimod tre eller flere daglige doseringer medfører en ringere adherence. Vurderingen af én versus to gangsdosering af almindelige quetiapin tabletter skal også ses i lyset af den sederende virkning, og hvorvidt patienten i forvejen behandles med andre lægemidler, som nødvendiggør mere end én daglig dosering.

Depotinjektionsbehandling

Undersøgelser viser, at patienter med bipolar lidelse i vedligeholdelsesbehandling ofte udviser ringe adherence til den stemningsstabiliserende behandling (113). Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at depotinjektionsbehandling nødvendigvis vil medføre bedre adherence, men det må samtidig pointeres, at dette aspekt formentlig er vanskeligt at afdække inden for rammerne af RCT, idet dette undersøgelsesdesign vil medføre selektion af adherente patienter og således ikke belyse de potentielle fordele ved depotinjektionsbehandling i forhold til non-adherence.

Den kliniske erfaring er, at depotinjektionsbehandling hos nogle patienter kan være en afgørende faktor i at fastholde en stemningsstabiliserende behandling over længere tid. For patienter med bipolar lidelse er kun risperidon depotinjektionsbehandling undersøgt, og anbefales da også som forebyggende behandling af CANMAT og WFSBP på samme niveau som tabletbehandling, idet der ikke skelnes herimellem (se afsnit 7.4). Der er ikke fundet nyere RCT med risperidon eller andre depotinjektionspræparater, men aktuelt gennemføres RCT med både aripiprazol og paliperidon (114).

Bedring af sygdomsindsigt og adherence til farmakologisk behandling

Gruppebaseret psykoedukation øger adherence til den farmakologiske behandling og har endvidere en selvstændig forebyggende effekt (115,116). Behandlingen reducerer risiko for udvikling af nye affektive episoder over en toårig periode (115) med vedvarende effekt efter fem år (116).

I et dansk RCT er det tillige vist at tilbud om kombineret farmakologisk behandling og gruppebaseret psykoedukation ved debut af sygdommen reducerer risiko for genindlæggelse med 40 %, øger adherence til evidensbaseret farmakologisk behandling og øger patienttilfredshed (117). Effekten er yderligere udtalt hos yngre voksne under 25 år (118).

Derfor bør patienter, når diagnosen enkeltstående mani eller bipolar lidelse stilles første gang tilbydes:

1. Grundig information og vejledning om effekt og bivirkninger af vedligeholdelsesbehandling ligesom individuelle ønsker og præferencer skal søges tilgodeset med henblik på at identificere den vedligeholdelsesbehandling, som har størst effekt og færrest bivirkninger for den enkelte patient (såkaldt "optimeret farmakologisk behandling").

2. Systematisk gruppebaseret psykoedukation med henblik på at opnå indsigt i den bipolare lidelse og dens behandling samt erkendelse af egenart af egen sygdom, forløb og behandlingsmuligheder.

I flere regioner behandles patienter med debuterende bipolar lidelse i ambulante special-klinikker for affektive lidelser i to-årige forløb med tilbud om "optimeret farmakologisk behandling" og gruppe-psykoedukation.

Konklusion om adherence:

- Der er ikke relevante kliniske forskelle i adherence som taler imod, at lægemidlerne ligestilles til den generelle patientpopulation
- Såvel risperidon som andre depotinjektionspræparater kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling ved svær non-adherence, idet valget af lægemiddelstof følger samme princip som for tabletbehandling
- Gruppe-baseret psykoedukation øger adherence.

9 Håndtering af lægemidlerne (interaktioner)

Ved den strukturerede lægemiddelgennemgang blev der identificeret følgende problemstillinger, som potentiel kan have betydning for patientsikkerheden.

Lithium

Risiko for forkert dosis (regnefejl) ved skift mellem Litarex (6 mmol per tablet) og Lithiumkarbonat (300 mg svarende til 8,1 mmol per tablet), idet styrken af det første er angivet i mmol og det andet er angivet i mg, og mængderne af lithium svarer ikke til hinanden.

Risiko for manglende monitorering (fx non-adherent patient), og deraf manglende effekt, bivirkninger eller forgiftning.

Clozapin

Risiko for manglende monitorering (fx non-adherent patient), og deraf manglende effekt, bivirkningert eller forgiftning.

Hurtig optitrering af quetiapin ved mani

Især ved behandling af akut mani vil det være hensigtsmæssigt hurtigt at kunne optrappe lægemidlet til en effektiv antimanisk dosis. Af produktresuméer for quetiapin tablet hhv. depottablet fremgår, at sidstnævnte ifølge doseringsvejledningen kan optrappes hurtigere. Således vil en daglig dosis på 600 mg quetiapin opnås på dag 2 ved anvendelse af depottablet, men først på dag 5 ved at følge produktresuméets doseringsvejledning ved anvendelse af almindelig tabletformulering. Der foreligger imidlertid enkelte, ikke-randomiserede studier (119-121), der viser, at hurtigere optrapning (svarende til 600 mg på dag 3) formentlig også kan gennemføres med tablet quetiapin for at opnå hurtig indsættende effekt uden at gå på kompromis med tolerabilitet i forhold til konventionel optrapning. Dette er desuden i overensstemmelse med den kliniske erfaring. Der er ikke publiceret studier, hvor hurtig optrapning af tablet quetiapin er sammenlignet med konventionel optrapning af depottablet quetiapin. De anførte forskelle i optrappingsprofil for tablet- hhv. depottablet-formulering af quetiapin vurderes at kunne have klinisk betydning i nogle tilfælde ved behandling af akut mani, men vurderes ikke at have betydning i øvrige behandlingsfaser ved bipolar lidelse.

Interaktioner

Lægemidler til behandling af bipolar lidelse, tilhører forskellige lægemiddelgrupper med forskellige virkningsmekanismer, kinetiske profiler og tilsvarende risiko for interaktioner. Interaktionens kliniske relevans beror på lægemidlets terapeutiske indeks og farligheden af dosis/koncentrationsafhængige bivirkninger.

Blandt de lægemidler, der anvendes til behandlingen af bipolar lidelse fremstår især lithium, antiepileptika (carbamazepin, valproat og lamotrigin) samt fluoxetin og paroxetin, med risiko for klinisk relevante interaktioner. For lithium er beskrevet talrige kinetiske interaktioner, der påvirker stoffets renale udskillelse. Da lithium har et snævert terapeutisk indeks kan dette føre til lithium forgiftning og kræver omhyggelig klinisk observation og monitorering af plasma koncentrationen (se bilag 4 for tabel over interaktioner, samt afsnit 14 vedr. TDM).

Kombinationsbehandling med lithium og antipsykotika kan øge forekomsten af neurologiske bivirkninger, ligesom man kan se et fald i plasmakoncentrationen af aripiprazol, olanzapin og clozapin ved kombination med valproat (se tabel i bilag 4).

Carbamazepin har udtalt inducerende effekt på CYP3A4 med risiko for terapisvigt af hormonel antikonception, visse antitrombotika, antidepressiva mv. Ved samtidig anvendelse af lægemidler, som hæmmer dette enzym er der risiko for nedsat omsætning af carbamazepin og deraf risiko for toxicitet.

En detaljeret, men ikke udtømmende, gennemgang af kinetiske såvel som dynamiske interaktioner med betydning for de lægemidler der gennemgås i denne vejledning fremgår af bilag 4.

Interaktioner med alkohol, rusmidler og naturlægemidler

Det er vigtigt, at være opmærksom på interaktioner ved samtidig indtag af naturlægemidler, alkohol eller andre rekreative stoffer/rusmidler. Således er naturlægemidlet perikon, der anvendes mod depression, en kraftig induktor af CYP3A4 og sænker koncentrationen af lægemidler der omsættes i dette enzym (herunder olanzapin, quetiapin, carbamazepin) betydeligt.

Samtidig indtag af alkohol eller andre dæmpende rusmidler såsom cannabis, de syntetiske cannabinoider eller GammaHydroxyButyrat (GHB, fantasy) øger den sederende effekt af lægemidler. Der er ikke beskrevet klinisk betydelige kinetiske interaktioner med dæmpende rusmidler. Dog bør bemærkes, at rygning af cannabis, ligesom tobaksrygning kan inducere CYP1A2, der omsætter bla. clozapin og olanzapin.

Det er i denne sammenhæng vigtigt, at en række af de Nye Psykoaktive Substanser (NPS), som i stigende grad vinder frem i misbrugsmiljøer, er designet ud fra tidligere registrerede lægemidler med effekt på den serotonerge neurotransmission med betydelig interaktionsrisiko ved kombination med re-uptakehæmmere eller andre lægemidler med serotonerge effekter. Et eksempel herpå er det syntetiske catinon 3,4-MetyleneDioxyPyroValeron (MDPV eller "Badesalt"), som kemisk er nært beslægtet med MAO-hæmmere (122). Men også amfetamin og de amfetaminlignende stoffer (fx Metylendioxymetamfetamin (MDMA/Ecstasy)) hæmmer serotoningenoptaget og bidrage til alvorlige interaktioner.

Konklusion om lægemiddelhåndtering og interaktioner

- Der er ikke fundet lægemiddelhåndteringsmæssig forhold, som favoriserer eller giver anledning til forbehold ift. anbefalingen af de enkelte lægemidler
- Det er vigtig at være opmærksom på interaktioner for især lithium, carbamazepin samt SSRI og SNRI
- Kombinationsbehandling med carbamazepin frarådes generelt ved bipolar lidelse pga. en række klinisk relevante interaktioner med en række lægemidler som ofte anvendes ved bipolar lidelse.

10 Værdier og præferencer

RADS har, som led i fagudvalgsprocessen, taget kontakt til Depressionsforeningen og Psykiatrifonden mhp. belysning af patientpræferencer, men har ikke modtaget noget herfra.

RADS har lagt vægt på følgende forhold i anbefalingerne:

1. Effekt og bivirkninger af lægemidlet, herunder klinisk relevant forskel ift. andre lægemidler (jf. afsnit 6.2)
2. Samtænkning på tværs af sygdomsfaser.
3. Praktiske forhold

1. Effekt og bivirkninger af lægemidlet

RADS lægger først og fremmest vægt på, at der er vist effekt af lægemidlet (dvs. signifikant effekt over for placebo eller non-inferioritet overfor andet veldokumenteret lægemiddel i RCT på den respektive indikation (bipolar lidelse I og II) og episode (manisk/blandingsepisode, depressiv episode, vedligeholdelse).

Særligt af relevans for vedligeholdelsesbehandling er der lagt vægt på, at det pågældende lægemiddel har vist dokumenteret effekt i ikke-berigede RCT på de valgte effektmål. Således vil en anbefaling af et lægemiddel, hvor der kun er vist effekt i beriget design, være betinget af, at patienten med succes har været behandlet hermed for en akut episode.

RADS har diskuteret, hvorvidt effekten af antipsykotika ved fx mani kan antages at være en klasseeffekt. Det gør sig imidlertid ikke gældende ved depression eller vedligeholdelsesbehandling, hvor der for nogle antipsykotika ikke var evidens for effekt trods reletivt velgennemførte studier. RADS har derfor lagt vægt på, at de enkelte antipsykotika har vist dokumenteret effekt.

Det er uvidt, om der er tale om en klasseeffekt af antidepressive lægemidler ved bipolar depression, idet der findes meget få komparative RCT af antidepressiva. Det taler imod en generel klasseeffekt, at der er forskellig bivirkningsprofil og risiko for udvikling af switch ved de enkelte klasser af antidepressiva. Dog må effekten af SSRI antages at være en klasseeffekt.

2. Samtænkning af behandling på tværs af sygdomsfaser

RADS har også lagt vægt på, at lægemidlet kan anvendes i flere faser. Fx, at et lægemiddel som er dokumenteret til akut mani eller depression også har dokumenteret effekt som vedligeholdelsesbehandling, idet patienten i mange tilfælde kan fortsætte med det samme lægemiddel. Hermed kan antallet af skift reduceres. Dette kan have betydning for adherence og andre patientsikkerhedsmæssige forhold som følge af den store kompleksitet af behandlingen (risiko for dobbeltmedicinering mv). Det er vigtigt i valget af farmakologisk behandling ved bipolar lidelse at have et længerevarende perspektiv på den enkelte patients forløb så erfaringer fra *tidligere* sygdoms- og behandlingsforløb samt vurdering af muligt *fremtidigt* sygdomsforløb inddrages i behandlingen af patientens aktuelle tilstand (123).

3. Praktiske forhold

I tilfælde af, at flere lægemidler kan sidestilles mht. effekt og bivirkninger vil evt. klinisk relevante interaktioner, adherence og lægemiddelhåndteringsmæssige forhold have indflydelse på, hvilke lægemidler, som ligestilles som 1. valgspræparater.

Sygdomspolaritet hos den enkelte patient

I valget af lægemiddel for den enkelte patient bør indgå en vurdering af sygdomspolaritet [25]. Det enkelte lægemiddel har forskellig effekt ved mani, depression og som vedligeholdelsesbehandling. Over halvdelen af patienter med bipolar lidelse type I har tendens til at have overvægt af enten depressive eller maniske episoder i deres sygdomsforløb, dvs. en depressiv polaritet eller en manisk polaritet (124).

11 Anbefalinger vedr. lægemiddelvalg

Anbefalingerne bygger overvejende på RCT af monoterapi. Det tilstræbes derfor, at monoterapi forsøges først. I en række tilfælde er det, afhængig af det tidligere sygdoms- og/eller behandlingsforløb, berettiget at anvende (og evt. starte med) med kombinationsbehandling (se efterfølgende afsnit).

11.1 Bipolar lidelse type I

Monoterapi

Følgende anbefalinger for lægemiddelvalg gælder som monoterapi for patienter med bipolar lidelse type I. Dvs. en situation, hvor patienten aktuelt ikke er i hverken akut eller forebyggende behandling for mani eller depression. Dette udelukker dog ikke evt. samtidig brug af benzodiazepiner.

De lægemidler som fremgår af første række er ligeværdige 1. valg vurderet ud fra effekt og bivirkninger. Det vurderes, at 70 % af patienterne med bipolar lidelse type 1 kan behandles med ét af disse lægemidler. Ved behandling af den individuelle patient afhænger valget mellem disse lægemidler af:

- Tidligere behandlingsrespons (hvad har patienten prøvet tidligere, med hvilken effekt og hvilke bivirkninger?)
- Behov for at fortsætte behandlingen mhp. at forebygge hhv. nye maniske eller depressive episoder
- Sygdomspolaritet (har patienten fx overvejende depressive episoder i anamnesen?)
- Andre individuelle forhold (se noter under tabellen).

Tabel 1: Anbefalede lægemidler i monoterapi for bipolar lidelse type I

	Manisk episode	Depressiv episode	Vedligeholdelsesbehandling	
			Med formålet især at forebygge mani	Med formålet især at forebygge depression
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Lithium <u>Antipsykotika</u> Aripiprazol Quetiapin Olanzapin Risperidon <u>Antiepileptika</u> Valproat*	Lithium [^] <u>Antipsykotika</u> Quetiapin <u>Antiepileptika</u> Lamotrigin	Lithium <u>Antipsykotika</u> Aripiprazol# Quetiapin#	Lithium <u>Antipsykotika</u> Quetiapin# <u>Antiepileptika</u> Lamotrigin#
Overvej (Svag anbefaling for)	<u>Antipsykotika</u> Asenapin Haloperidol Ziprasidon	<u>Antipsykotika</u> Lurasidon~ Olanzapin	<u>Antipsykotika</u> Olanzapin Risperidon# <u>Antiepileptika</u> Valproat* #	<u>Antipsykotika</u> Olanzapin <u>Antiepileptika</u> Valproat*
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	<u>Antipsykotika</u> Clozapin Paliperidon <u>Antiepileptika</u> Carbamazepin	<u>Antipsykotika</u> Asenapin <u>Antiepileptika</u> Valproat*	<u>Antipsykotika</u> Asenapin# Clozapin Paliperidon# Ziprasidon# <u>Antiepileptika</u> Carbamazepin Oxcarbazepin	<u>Antipsykotika</u> Asenapin Lurasidon <u>Antiepileptika</u> Carbamazepin Oxcarbazepin
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	<u>Antipsykotika</u> Amisulprid Lurasidon <u>Antiepileptika</u> Gabapentin Lamotrigin Oxcarbazepin Pregabalin Topiramet	<u>Antipsykotika</u> Amisulprid Aripiprazol Clozapin Paliperidon Risperidon Ziprasidon <u>Antidepressiva</u> SSRI ✕ SNRI ✕ TCA ✕	<u>Antipsykotika</u> Amisulprid Haloperidol Lamotrigin Lurasidon	<u>Antipsykotika</u> Amisulprid Aripiprazol Clozapin Haloperidol Paliperidon Risperidon Ziprasidon <u>Antidepressiva</u> SSRI✕ SNRI✕ TCA✕

[^]Individuel vurdering ved svær depression med øget selvmordsrisiko pga toxicitet ved intenderet overdosis.

Anbefalingen forudsætter, at der har været effekt og tolerabilitet af lægemidlet i en forudgående akut episode.

* Valproat frarådes til kvinder i den fertile alder pga. teratogenicitet.

~ Der er endnu ikke erfaring med brug af lurasidon ved bipolar depression, og forebyggende effekt er ikke dokumenteret. Pga. dosisafhængig EPS bør dosis ikke overstige 74 mg.

✕ Anvend ikke i monoterapi, men overvej som kombination med stemningsstabiliserende medicin. Se anbefalinger for kombinationsbehandling.

Kombinationsbehandling

Ved manglende respons på monoterapi eller andre særlige situationer kan kombinationsbehandling forsøges. Kombinationsbehandling er generelt sparsomt undersøgt ved bipolar lidelse. Derfor bygger anbefalingerne herunder i vid grad på ekstrapolering fra RCT af monoterapi.

Behandling af episode: Kombinationsbehandling kan komme på tale i tre forskellige kliniske situationer:

1. Patient som udvikler akut episode trods igangværende vedligeholdelsesbehandling
2. Patient som ikke aktuelt er i farmakologisk behandling for bipolar lidelse, hvor det fx på baggrund af tidligere behandling, vurderes, at kombinationsbehandling fra start er påkrævet
3. Patient med akut episode som ikke har tilstrækkelig effekt af monoterapi.

Situation 1: Tillæg et lægemiddel som anbefales til akut behandling af den respektive episode (mani eller depression jf. tabel 1), uanset den givne vedligeholdelsesbehandling.

Situation 2 og 3: Kombiner to lægemidler med stærk eller svag anbefaling til akut behandling af den respektive episode (mani eller depression jf. tabel 1).

Vedligeholdelsesbehandling: Kombinationsbehandling kan komme på tale i to forskellige kliniske situationer:

1. Episodegennembrud på vedligeholdelsesbehandling
2. Patient, som ikke er i vedligeholdelsesbehandling, og hvor det på baggrund af tidligere sygdoms- og/eller behandlingsforløb skønnes, at monoterapi ikke er tilstrækkeligt.

Situation 1: Tillæg et lægemiddel uanset den givne vedligeholdelsesbehandling, vælges som anbefalet i tabel 1 (vedligeholdelsebehandling).

Situation 2: Kombiner to lægemidler med stærk eller svag anbefaling for jf. tabel 1 (vedligeholdelsebehandling)

Anvend generelt ikke to antipsykotika samtidig eller to antiepileptika samtidig, idet der ikke er evidens for bedre effekt, men større risiko for bivirkninger.

For yderligere vejledning om kombinationsbehandling for hhv. manisk episode, blandingstilstand, depressiv episode og vedligeholdelsesbehandling, henvises til de efterfølgende afsnit.

Manisk episode

Monoterapi

Som 1. valg anbefales lithium, aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon, som alle har dokumenteret effekt ved mani. Dog lithium kun til mild til moderat mani.

Valproat anbefales ligeledes som 1. valg dog undtaget kvinder i fertil alder pga. teratogenicitet.

Asenapin kan overvejes, men er ikke 1. valg pga. manglende dokumentation for forebyggelse af ny manisk episode.

Haloperidol har god effekt, men er ikke 1. valg pga. risiko for EPS.

Ziprasidon kan overvejes, men er ikke 1. valg pga. manglende dokumentation for forebyggelse af ny manisk episode.

Clozapin anbefales ikke rutinemæssigt, men kan forsøges i monoterapi hos patienter med behandlingsresistens, dvs. uden tilstrækkelig effekt af andre lægemidler inkl. kombination af disse.

Paliperidon anbefales ikke rutinemæssigt pga. modstridende evidens, hvor effekten primært er vist ved anvendelse af en høj dosis (12 mg) med deraf større risiko for EPS. Selvom paliperidon er en aktiv metabolit af risperidon, finder RADS ikke, at der på baggrund af den foreliggende evidens kan ekstrapoleres mellem de to lægemidler. Samtidig er der større klinisk erfaring med risperidon.

Carbamazepin anbefales ikke rutinemæssigt pga. interaktionsproblemer med fødevarer og lægemidler og lav tolerabilitet

Øvrige anbefales ikke pga. manglende dokumentation for effekt.

Evt. behandling med antidepressiva seponeres umiddelbart, idet der dog skal være opmærksomhed vedr. evt. udvikling af seponeringssymptomer, som vil kunne accentuere den maniske tilstand.

Kombinationsbehandling

Ved manglende effekt af monoterapi trods evt. dosisøgning anbefales kombination med to af følgende: Antipsykotikum, lithium eller valproat (som anbefalet i tabel 1). Ved manglende effekt af to-stofbehandling kan overvejes tre-stofbehandling med antipsykotikum, lithium og valproat. I sjældne tilfælde kan tillæg af clozapin evt. overvejes.

Andre tiltag

Ved fortsat manglende effekt kan overvejes skift til haloperidol.

ECT skal løbende overvejes ved svær mani og altid efter én uges farmakologisk behandling uden effekt, idet patienten er i risiko for udvikling af manisk delir.

Blandingstilstand

Monoterapi

Ved akut mani (eller tydelige og sikre maniske symptomer) og samtidige eller hyppigt alternerende depressive symptomer (manisk blandingstilstand) anbefales (alfabetisk) aripiprazol, asenapin, olanzapin eller ziprasidon. Hvis patienten i forvejen er i forebyggende behandling med et af disse lægemidler, øges dosis til antimanisk niveau.

Ved akut depression (eller tydelige og sikre depressive symptomer) og samtidige eller alternerende hypomane symptomer (depressiv blandingstilstand) anbefales (alfabetisk) lamotrigin, lithium, olanzapin, quetiapin eller ziprasidon.

Kombinationsbehandling

Ved utilstrækkelig effekt ved manisk blandingstilstand kan kombination af lithium, valproat eller quetiapin forsøges.

Ved utilstrækkelig effekt ved depressiv blandingstilstand kan kombinationer af lamotrigin, lithium, olanzapin, quetiapin eller ziprasidon forsøges.

Andre tiltag

Ved akut blandingstilstand seponeres antidepressiva som hovedregel.

Som forebyggende behandling efter akut blandingstilstand anbefales at fortsætte med den behandling, der tilsyneladende havde effekt akut.

Depressiv episode

Flere præparater anbefales som 1. valg selv om evidensen er mangelfuld eller lav, fx vedr. lithium og lamotrigin ved bipolar depression. Argumenterne herfor følger argumenterne i WFSBP for bipolar depression, som anfører at alle præparater med rekommanderingsgrad fra 1-5 kan anvendes som 1. valg, idet det er ønskeligt i klinisk praksis at have flere alternativer at vælge imellem.

Monoterapi

Samlet gives en anbefaling af anvendelsen af lithium, quetiapin eller lamotrigin i monoterapi ved akut bipolar depression.

Lithium har yderligere en veldokumenteret selvmordsforebyggende effekt, men pga. lithiums snævre terapeutiske interval og dermed risikoen for toxicitet, skal man i den konkrete patient-situation nøje afveje den selvmordsforebyggende effekt mod risikoen for letalt forløb af selv en beskednen overdosis indtaget i suicidaløjemed.

Kombinationsbehandling

Ved manglende effekt trods evt. dosisøgning anbefales kombination med to af følgende: lithium, quetiapin og lamotrigin. Herefter kan kombinationer, hvori der indgår et antidepressivum (primært SSRI) eller valproat forsøges. Antidepressiva bør kun anvendes i kombination med et maneforebyggende præparat.

Vedligeholdelsesbehandling

Monoterapi

Valg af vedligeholdelsesbehandling bør tage hensyn til, hvorvidt lægemidlerne har været givet i en forudgående akut sygdomsepisode, og hvordan patienten har responderet herpå.

Lithium er 1. valg uafhængigt af om det har været anvendt i en forudgående akut sygdomsfasen og uanset om formålet især er at forebygge mani eller depression.

Quetiapin er 1. valg uanset om formålet især er at forebygge mani eller depression, såfremt lægemidlet er vurderet at have haft effekt under anvendelse i en forudgående akut sygdomsepisode.

Aripiprazol er 1. valg med formål især at forebygge mani såfremt lægemidlet er vurderet at have haft effekt under anvendelse i en forudgående manisk episode.

Lamotrigin er 1. valg med formål især at forebygge depression, og især såfremt lægemidlet er vurderet at have haft effekt under anvendelse i en forudgående akut depressiv episode.

Olanzapin kan overvejes uafhængigt af, om det har været anvendt i en forudgående sygdoms-episode og uanset om formålet især er at forebygge mani eller depression. Olanzapin er imidlertid ikke 1. valg pga. større forekomst af vægtøgning (metaboliske bivirkninger) end ved andre antipsykotika.

Risperidon kan overvejes med formål især at forebygge mani, såfremt lægemidlet er vurderet at have haft effekt under anvendelse i en forudgående akut sygdomsepisode. Effekten i vedligeholdelsesbehandling er kun undersøgt for depotinjektionspræparatet, der som udgangspunkt anvendes til en sværere patientpopulation ift. den population som almindeligvis behandles med oral risperidon. Selvom man formentlig kan ekstrapolere effekten begge veje, finder RADS ikke, at dette helt er nok til at give risperidon en stærk anbefaling til den generelle patientpopulation, hvorfor risperidon ikke anbefales som 1. valg til vedligeholdelsesbehandling.

Valproat kan overvejes til forebyggelse af depression uanset akut effekt, men er ikke førstevalg pga. lav evidens. Valproat kan endvidere overvejes til forebyggelse af mani såfremt der har været effekt i en forudgående akut manisk episode. Pga. risiko for teratogenicitet frarådes det til kvinder i den fertile alder.

De øvrige lægemidler bør enten ikke anvendes (stærk anbefaling imod) eller ikke anvendes rutinemæssigt (svag anbefaling imod) til vedligeholdelsesbehandling pga. manglende dokumentation for forebyggende effekt. Generelt gives en svag anbefaling imod, hvis lægemidlet har vist effekt ved den tilhørende akutte episode og en stærk anbefaling imod, hvis lægemidlet hverken har vist akut eller forebyggende effekt mod den respektive episode.

Haloperidol bør, trods effekt ved akut manisk episode, generelt ikke anvendes til vedligeholdelsesbehandling mod ny manisk episode, da der er betydeligt øget risiko for EPS og haloperidol i klinisk praksis kan medføre depression.

Kombinationsbehandling

Hvis der er tale om gennembrud af depressiv episode trods vedligeholdelsesbehandling anbefales tillæg af lithium, lamotrigin eller quetiapin, hvor valget vejledes af, om et af disse præparater blev givet akut med god effekt. Dog bør der ikke suppleres med quetiapin, hvis den primære vedligeholdelsesbehandling bestod af et antipsykotikum. Ved en vellykket akut behandling med olanzapin eller valproat kan man overveje at fortsætte hermed som vedligeholdelsesbehandling. På samme måde kan en vellykket akut behandling med SSRI i særlige tilfælde videreføres medmindre der tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer, som fx tankemylder.

Hvis der er tale om gennembrud af manisk episode trods vedligeholdelsesbehandling anbefales tillæg af lithium, quetiapin eller aripiprazol, igen under vejledning af, om et af disse præparater blev givet akut med god effekt. I visse tilfælde kan en vellykket akut behandling med olanzapin eller risperidon videreføres.

Anvendelse af haloperidol i kombination med andre lægemidler bør oftest undlades, da de medfører betydeligt øget risiko for EPS og i klinisk praksis kan medføre depression.

11.2 Bipolar lidelse type II

Som ved bipolar lidelse type I er lithium, lamotrigin og quetiapin mulige 1. valgspræparater til både akut behandling og forebyggelse af depression i monoterapi. Bivirkningsprofilen er mere favorabel for lamotrigin og quetiapin, til gengæld har lithium evidens fra ikke berigede populationer og for forebyggelse overfor hypomani. Monoterapi udelukker ikke evt. samtidig brug af benzodiazepiner.

Herudover kan SSRI her overvejes i monoterapi til behandling af akut depressiv episode, samt som fortsat vedligeholdelsesbehandling hos patienter som tidligere har haft effekt af SSRI i en akut episode. Dette i modsætning til ved bipolar I, hvor behandlingen skønnes at indebære risiko for at inducere mani eller destabilisering af sygdommen, hvilket ikke vurderes at være tilfældet ved bipolar II. Evidensen fra bipolar lidelse type II er dog begrænset. På samme måde kan SNRI og TCA have en plads som monoterapi ved bipolar lidelse type II, men anbefales ikke rutinemæssigt pga. lavere tolerabilitet end SSRI.

Andre antiepileptika eller andre atypiske antipsykotika bør ikke anvendes rutinemæssigt, da der ikke er evidens for forebyggelse af ny depressiv episode for disse stoffer. Haloperidol (eller andre typiske antipsykotika) bør ikke anvendes rutinemæssigt, da de medfører betydeligt øget risiko for EPS og i klinisk praksis kan medføre depression.

Ved manglende effekt af monoterapi kan man, ligesom ved bipolar lidelse I, forsøge kombinationsbehandling.

Tabel 2: Anbefalede lægemidler i monoterapi for bipolar lidelse type II

	Depressiv episode	Vedligeholdelse med det formål at forebygge depression og hypomani
Anvend som 1. valg til min. 60 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Lithium [^] Quetiapin Lamotrigin	Lithium Quetiapin# Lamotrigin#
Overvej (Svag anbefaling for)	SSRI	SSRI#
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Lurasidon~ Olanzapin Valproat* SNRI TCA	Lurasidon~ Olanzapin Valproat* SNRI# TCA#
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Øvrige antipsykotika	Øvrige antipsykotika

[^] Individuel vurdering ved svær depression med øget selvmordsrisiko pga toxicitet ved intenderet overdosis.

~ Der er endnu ikke erfaring med brug af lurasidon ved bipolar depression, og forebyggende effekt er ikke dokumenteret. Pga. dosisafhængig EPS bør dosis ikke overstige 74 mg.

Anbefalingen forudsætter, at der har været effekt og tolerabilitet af lægemidlet i en forudgående akut episode.

* Valproat frarådes til kvinder i den fertile alder pga. teratogenicitet.

Kombinationsbehandling

Samme kriterier som ved bipolar lidelse 1.

11.3 Børn og unge

Som for voksne anbefales lithium, aripiprazol, quetiapin og risperidon som 1. valgspræparater ved manisk episode. Anbefalingen for lithium er dog her ekstrapoleret ud fra studier hos voksne, da der hverken er evidens for eller imod en eventuel effekt hos børn og unge. Derimod er olanzapin, trods evidens for effekt, ikke 1. valg hos børn og unge, idet denne gruppe synes at have større risiko for vægtøgning end voksne med deraf øget risiko for tidlig udvikling af diabetes og hjerte-karsygdom.

Valproat bør ikke anvendes rutinemæssigt, da evidensen hos børn og unge er modstridende, og der hos unge piger er risiko for Polycystisk Ovariesyndrom og vægtøgning. Da ikke planlagt graviditet er relativt hyppigere i denne aldersgruppe må valproat endvidere ikke anvendes pga. risikoen for fosterskader.

Anbefalingen af lægemidler ved depressiv episode og vedligeholdelsesbehandling følger samme algoritme, som for voksne, idet effekten, pga. manglende evidens hos børn og unge, ekstrapoleres fra studier på voksne, hvor de gavnlige og skadelige virkninger af medicin er bedre belyst. Dette gælder både bipolar lidelse type I og II.

Tabel 3: Anbefalede lægemidler for børn og unge (bipolar lidelse I og II)

	Manisk episode	Depressiv episode	Vedligeholdelse
Anvend som 1. valg til min. 70 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Lithium <u>Antipsykotika:</u> Aripiprazol Quetiapin Risperidon	Se table 1 og 2	Se tabel 1 og 2
Overvej (Svag anbefaling for)	Olanzapin Ziprasidon		
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Asenapin Haloperidol Valproat*		
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Amisulprid Clozapin Lurasidon Paliperidon <u>Antiepileptika</u> Carbamazepin Gabapentin Lamotrigin Oxcarbazepin Pregabalin Topiramat		

* Valproat frarådes til piger i den fertile alder pga. teratogenicitet.

11.4 Ældre

Samme anbefalinger gælder for ældre patienter ≥ 65 år, men der skal her være øget opmærksom på monitorering af lithium pga. aldersrelateret nedsat nyrefunktion, samt risiko for interaktioner pga. hyppig komorbiditet.

11.5 Gravide

Hos gravide, hvor der efter en samlet grundig vurdering af tidligere sygdomsforløb og behandlingseffekt, samt vurdering af risiko for tilbagefald under og efter graviditet skønnes behov for farmakologisk behandling bør vedligeholdelsesbehandling med lithium så anvendes, med mindre lithium ikke tolereres eller patienten ikke har responderet på tidligere behandlingsforsøg. Ved primært maniske episoder kan olanzapin, risperidon og quetiapin overvejes. Ved primært depressive episoder kan lamotrigin overvejes.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Nedenfor angives sammenligningsdosis for de anbefalede 1. valgspræparater baseret på den gennemsnitligt anvendte dosis i de RCT, som ligger til grund for anbefalingerne af de respektive lægemidler.

Manisk episode (bipolar lidelse 1)

Lægemiddel	Sammenligningsdosis
Aripiprazol	20 mg
Quetiapin	500 mg
Olanzapin	15 mg
Risperidon	4 mg
Lithium	1,0-1,2 mmol/l (doseres individuelt)
Valproat	550-700 µmol/l*

*Undtaget fertile kvinder

Depressiv episode (bipolar lidelse I og II)

Lægemiddel	Sammenligningsdosis
Lamotrigin	200 mg
Lithium	0,6 mmol/l*
Quetiapin	300 mg

* Gennemsnitlig daglig dosis på 981 mg lithiumcarbonat (3,3 tbl.) (59) svarende til 26,5 mmol lithium eller 4,4 tbl. lithiumcitrat (Litarex).

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Valg imellem ovennævnte lægemidler til den enkelte patient vil især afhænge af effekt og tolerabilitet på tidligere behandlingsforsøg, samt andre forhold (jf afsnit 11). I praksis vil de ovennævnte lægemidler derfor kun kunne ligestilles til en meget lille gruppe af behandlingsnaive patienter som debuterer med enkeltstående mani.

For behandlingsnaive patienter, som præsenterer sig med en depression vil ligestilling af ovennævnte lægemidlerne forudsætte, at en tidligere hypomanisk/manisk episode ikke var behandlingskrævende, hvilket i praksis må forventes at være meget få patienter.

Valg af lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling vil endvidere afhænge af behandlingen anvendt i en tidligere akut episode.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Kriterier for igangsætning af behandling ved mani

1. Patienten er i forvejen i vedligeholdelsesbehandling

Hovedparten af patienter kendt med bipolar lidelse vil i forvejen være i vedligeholdelsesbehandling med psykofarmaka i forbindelse med ny manisk episode. Årsagen til sygdomsgenembrud er mange fx manglende adherence, psykosociale belastninger eller misbrug.

Mulige farmakologiske interventioner:

- Seponer antidepressivum
- Optimer dosis af aktuelle medicinske behandling
- Skift til et andet lægemiddel
- Kombiner med andet lægemiddel:
 - Hvis patienten får lithium i tilstrækkelig høj dosis kombineres med et antipsykotikum eller valproat (valg iht. tabel 1)
 - Hvis patienten får valproat i tilstrækkelig høj dosis kombineres med lithium eller et antipsykotikum (valg iht. tabel 1)
 - Hvis patienten får antipsykotikum i tilstrækkelig høj dosis kombineres med lithium alternativt valproat

Misbrugsbehandling kan komme på tale.

2. Patienten er aktuelt ikke i farmakologisk behandling

Hos den maniske patient, som ikke tidligere har været i behandling, eller for nuværende ikke er i behandling med et lægemiddel mod mani, vil et antipsykotikum eller valproat oftest være at foretrække, da effekt af lithium indsætter langsommere. Ved let til moderate manier kan man starte med lithium, hvis tilstanden tillader det. Lithium optitreres over dage til én uge til antimaniske doser sv.t. et serum lithium niveau på 1.0-1.2 mmol/l.

Ved de sværeste manier kan initial kombinationsbehandling med antipsykotikum og lithium eller valproat startes samtidig.

Når behandlingen kombineres med et benzodiazepin skal der være fokus på den farmakodynamiske interaktion der kan opstå med sederende antipsykotika.

Kriterier for igangsætning af behandling ved bipolar depression

Patienten vil ofte være i vedligeholdelsesbehandling, hvorfor der henvises til afsnit herunder. Alternativt skal vedligeholdelsesbehandling startes ved udvikling af moderat til svær depressive episode.

Kriterier for igangsætning af vedligeholdelsesbehandling

Ingen af de fire valgte guidelines kommer med anbefalinger om start af vedligeholdelsesbehandling.

WFSBP refererer til flere ældre guidelines (2000-2003), hvorfra det kan konkluderes, at der er stor variation i anbefalingerne af hvornår vedligeholdelsesbehandling bør påbegyndes. Ældre amerikanske guidelines anbefaler start efter første enkeltstående mani, mens en dansk guideline anbefaler at vente til anden sygdomsepisode og kun såfremt denne udvikles inden for et kortere interval på fem år. Imellem disse yderpunkter nævner WFSBP en Hollandsk guideline fra 2009, som anbefaler start af vedligeholdelsesbehandling såfremt den første episode er en svær mani og der er familiær disposition til affektiv lidelse. Efter to episoder (hvoraf en er manisk) anbefales vedligeholdelsesbehandling såfremt en episode er svær eller der er familiær disposition og efter tre episoder anbefales altid vedligeholdelsesbehandling.

Der findes ingen randomiserede undersøgelser af spørgsmålet, men en nylig dansk populationsbaseret registerundersøgelse fandt, at tidlig start af lithium efter første maniske enkeltepisode øgede sandsynligheden for respons til lithium med 25 % (95 %CI: 16-33 %) i forhold til senere start (125). Fortolkningen heraf er ikke entydig, men den reducerede effekt af senere start af lithium kan tilskrives progression af sygdommen, hvilket taler for at påbegynde vedligeholdelsesbehandling tidligt.

RADS anbefaler vedligeholdelsesbehandling efter manisk enkeltepisode (første mani) i mindst ét år efter at remission er opnået. Vedligeholdelsesbehandling ud over ét år bør overvejes efter første den mani og ved bipolar lidelse med to eller flere episoder, afhængigt af øvrige omstændigheder.

Varighed af behandlingen skal løbende evalueres afhængig af effekt og bivirkninger (se afsnit om seponering). I flere regioner kan patienter med debuterende bipolar lidelse henvises til ambulante specialklinikker for affektive lidelser i to-årige forløb med tilbud om "op-timeret farmakologisk behandling" og gruppe-psykoedukation.

I forhold til valg af lægemiddel bør følgende (ud over de generelle anbefalinger, tabel 1 og 2) indgå i overvejelserne:

1. Patientens præferencer
2. Effekten af evt. tidligere og nuværende behandling. Dette specielt hvis patienten har responderet på et givent lægemiddel, som også har vist effekt i RCT
3. Anamnesticke oplysninger om hvorvidt sygdommen overvejende manifesterer sig med hypomane/maniske vs. depressive faser og sandsynligheden for respons. Patienter, der har tydelig tilbøjelighed til at udvikle affektive episode med bestemt polaritet, bør primært modtage vedligeholdelsesbehandling som forebygger udvikling af episode af samme polaritet
4. Tilstedeværelse eller fravær af psykotiske symptomer. Tidligere svære psykotiske episoder kan eventuelt tale for antipsykotisk behandling allerede fra behandlingsstart af vedligeholdelsesbehandling
5. Afklaring af hvorvidt tidligere episoder har været relateret til samtidig behandling med antidepressiv medicin eller misbrug (især af central stimulantia)
6. Særlig risiko for specifikke langtidsbivirkninger, f.eks. vægtøgning
7. Selvmordstanker eller -forsøg i anamnesen.

13.1 Kriterier for igangsætning af behandling hos børn og unge

Før igangsætning af farmakologisk behandling hos børn og unge bør man, pga. den mangelfulde evidens og større følsomhed for bivirkninger, i højere grad end hos voksne forsøge ikke-farmakologisk behandling først. Det gælder især behandling af depression og vedligeholdelsesbehandling, hvor der ikke er vist selvstændig evidens for effekt hos børn og unge.

Diagnostik og udredning af bipolar lidelse hos børn og unge:

Validiteten af diagnoserne enkeltstående mani og bipolar lidelse ved børn og unge under 18 år er stadig omdiskuteret. Det centrale i diskussionen er hvorvidt mani ved børn og unge skal diagnosticeres snævert som hos voksne med klart afgrænsede episoder eller mere bredt inkluderende længerevarende irritabilitet og hyperaktivitet (126). Børn med meget hyppige vredesudbrud og konstant (ikke-episodisk) irritabilitet/vrede, kan nu i DSM-V diagnosticeres med Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DSM-V).

Diagnosticering af bipolar lidelse i barn- og ungdom følger i Danmark ICD-10 kriterier. I ICD-10 skal varigheden af maniske symptomer være syv dage eller indlæggelseskrævende og hypomaniske symptomer fire dage for at opfylde diagnostiske kriterier. Blandt børn og unge ses disse symptomer, til at begynde med, ofte med kortere varighed (1-3 dage), men ifølge NICE viser kliniske studier, at op til 40 % af disse, senere udvikler bipolar lidelse. Ved bipolar lidelse hos børn, ses depression hyppigere end ved voksendebut, hvorfor det er væsentligt, at være opmærksom på øget risiko for bipolar lidelse blandt børn med hyppige depressioner, behandlingsresistent depression, erfaring for hypoman udvikling ved antidepressiv behandling samt disposition til bipolar lidelse (17).

Da der er tale om en meget kompleks lidelse hos relativt få børn er det vigtigt, at udredning og behandling af bipolar lidelse foregår i specialiseret regi ved speciallæger i Børne- og Ungdoms psykiatri med særlig erfaring og ekspertise med affektive lidelser hos børn og unge.

Hos børn og unge er det særligt vigtigt, at diagnosen stilles på baggrund af symptomer der manifesterer sig på tværs af miljøer – hjemme, skole, fritid, hvorfor indsamling af oplysninger bør omfatte patienten selv, dennes familie, samt beskrivelser fra det øvrige netværk. Symptomatologien kan med fordel vurderes med et PSE interview eller med anvendelse af K-SADS.

Psykiatriske differentialdiagnoser:

- Ved depression hos børn og unge skal der altid spørges til tidligere episoder af ændret aktivitets/energiniveau, irritabilitet og eretisme
- ADHD – skelnes ved at have en kontinuerlig og ikke episodisk, motorisk hyperaktiv præsentation
- Tilknytningsforstyrrelser – skelnes ved påviselig omsorgssvigt, samt den dysorganiserede/ambivalente eller uselektive adfærd
- Emotionelle og adfærdsforstyrrelser i adolescens og barndom
- Personlighedsforstyrrelser.

I øvrigt adskiller udredningen hos børn og unge sig ikke fra udredningen hos voksne og inkluderer således også en vurdering af somatiske symptomer og sygdomme.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger (TDM)

I akutte faser, under indlæggelse og umiddelbart efter udskrivelse bør tilstanden vurderes hyppigt. Initialt i vedligeholdelsesfasen kan der ligeledes være behov for tættere opfølgning til vurdering af adherence og monitorering af bivirkninger samt evt. serum målinger mv.

I monitorering af behandlingens effekt, bør anvendes formaliserede rating skalaer, som fx Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) for depressive symptomer og Young Mania Rating Scale (YMRS) for maniske symptomer.

Terapeutisk monitorering af lægemiddelkoncentrationer

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) betyder, at lægemidlerne dosisjusteres i hhv. til lægemiddelkoncentrationsmålinger. Teknologien er veletableret inden for psykiatrien, hvor flere af de anvendte lægemidler har et snævert terapeutisk index.

Anvendeligheden af TDM forudsætter, at der er en god korrelation mellem lægemiddelkoncentration (det terapeutiske interval) og lægemidlets effekt og bivirkninger. Herudover skal der ikke være for stor variabilitet mellem given dosis og lægemiddelkoncentrationen.

For mange lægemidler er det terapeutiske interval dårligt defineret og svarer nærmest til en gennemsnitsværdi i en population, der behandles med standarddoser. En anden udfordring er, at lægemiddelkoncentrationen ofte måles inden der er opnået "steady state" (127).

I tabel D præsenteres en oversigt over gængse referenceintervaller, der anvendes på regionernes danske laboratorier og i promedicin.dk. For valproat, clozapin, risperidon er der uoverensstemmelser mellem de anbefalede plasmakoncentrationer. Disse koncentrationer er derfor vist med *kursiv*. Således varierer den nedre grænse for valproat intervallet for manibehandling fra 200 til 350 µmol/L; den øverste grænse for clozapin intervallet fra 1200 til 2000 nmol/L og den øvre grænse for risperidon intervallet fra 120 til 200 nmol/L, afhængig af målemetode, studiepopulation og monitoreringskriterier. Ved uoverensstemmelser anvendes, i tabellen nedenfor, det i promedicin.dk oplyste koncentrationsinterval. Derudover er der foretaget en vurdering af koncentrationsmålingernes kliniske anvendelighed med udgangspunkt i ADNP guidelines (127), samt efterfølgende konsensus i RADS.

A: Anvendes

TDM kan anbefales til dosistitrering i forhold til effekt og bivirkninger. Mht. lithium skal TDM anvendes pga det snævre terapeutiske index.

B: Overvejes

TDM kan anvendes til at vurdere om plasmakoncentrationer er sandsynlige for en given dosis, i særlige populationer (ældre patienter, børn og unge, kendt nyre eller leverlidelse), kombinationsbehandlinger, hvor interaktioner mistænkes, ved mistanke om non-adhærens til behandling, eller mistanke om intoksikation (fx pga. poor metabolizer status).

C: Anvendes ikke

TDM anbefales ikke til at styre behandling, men kan potentielt bruges i specielle situationer, herunder adhærens og mistanke om overdosering.

Tabel D:Anbefalede plasma koncentrationer

	Vejledende plasmakonc.	Enhed	Klinisk anvendelighed
Lithium			
- Vedligeholdelsesbehandl.	0,5 – 0,8	mmol/L	A
- Akut depression	0,6 - 1,2	mmol/L	A
- Akut mani	0,8 - 1,2	mmol/L	A
<u>Antiepileptika</u>			
Carbamazepin	20-50	µmol/L	B
Gabapentin	10-90	µmol/L	C
Lamotrigin	10-50	µmol/L	B
Oxcarbazepin	30-130	µmol/L	B
Pregabalin	10-35	µmol/L	C
Topiramat	6-30	µmol/L	C
Valproat (kun mani)	350-700	µmol/L	B
<u>Antipsykotika</u>			
Amisulprid	270-870	nmol/L	B
Aripiprazol	300-1700	nmol/L	B
Asenapin	-	-	-
Clozapin	300-2000	nmol/L	B
Haloperidol	13-40	nmol/L	B
Olanzapin	25-150	nmol/L	B
Paliperidon	15-125	nmol/L	B
Quetiapin	50-650	nmol/L	B
Risperidon	50-200	nmol/L	B
Ziprasidon	50-300	nmol/L	B
<u>Antidepressiva</u>			
SSRI	-	-	C
SNRI	-	-	C

15 Kriterier for skift af behandling (herunder ECT)

Kriterier for dosisøgning af igangværende vedligeholdelsesbehandling.

Ved gennembrud af hypomani eller depression hos en patient som allerede er i vedligeholdelsesbehandling anbefaler de fire guidelines generelt optimering af vedligeholdelsesbehandlingen ved at øge dosis. Dette skal ske under samtidig monitorering af bivirkninger.

Der er ikke RCT som har undersøgt dosis respons ved den akutte bipolar depression. Mht. lithium dosis ved bipolar depression er der divergerende retninger. Tidligere har man baseret på post hoc analyser anbefalet, at øge til maksimal dosis (128). Imidlertid har nyere studier fundet at høje serum lithium niveauer er associeret med øget risiko for nye depressive episoder (129,130), hvor anbefalingen i disse studier har været at justere lithium til at ligge lavt i det terapeutiske interval.

Kriterier for skift til andet lægemiddel

De foreliggende RCTs kan ikke besvare spørgsmål vedrørende hvornår- og baseret på hvilke kriterier vedligeholdelsesbehandling kan siges at have effekt. NICE anfører, at skift bør overvejes, hvis patienten har hyppige tilbagefald og hvis symptomerne fortsætter med at medføre en væsentlig funktionsnedsættelse.

Kriteriet for effekt er ikke nødvendigvis fuldstændig undgåelse af nye episoder, men en reduktion af antal, sværhedsgrad og varighed af episoderne. En gennemgang af patientens anamne-

se før og efter iværksættelse af forebyggende behandling vil derfor være vigtig for at kunne vurdere effekten af den forebyggende vedligeholdelsesbehandling. En sådan vurdering kan først foretages med en vis sikkerhed når patienten har fået vedligeholdelsesbehandling i sufficient dosis og god adherence i mindst et år. I disse før- og efter evalueringer indgår tillige en vurdering af effekten af vedligeholdelsesbehandlingen på patientens fysiske helbred og suicidalrisiko.

Begrænsende faktorer ved vedligeholdelsesbehandling og mulige årsager til at overveje skift af behandling kan være:

1. Manglende effekt
2. Uacceptable bivirkninger
3. Tiltagende suicidale overvejelser
4. Nyopstået somatiske lidelse
5. Graviditet
6. Patientens ønske om at stoppe med forebyggende medicinsk behandling.

Kriterier for anvendelse af ECT

Manisk episode

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) ved akut mani er ikke undersøgt i RCT. En oversigt over de ukontrollerede studier og case rapporter som findes beskriver en effekt hos 80 % af patienter med mani (131). Ved behandling med ECT ved unipolar depression er risikoen for relaps 40-85 %. Risiko for relapse efter behandling med ECT for mani er ikke beskrevet. Men det synes tilrådeligt at opstarte en farmakologisk forebyggende behandling ved afslutning eller lige efter ECT behandlingen. I tilfælde med manisk delir kan ECT være en effektiv og potentielt livreddende behandling (132).

Blandingstilstand

Der foreligger ingen RCT over ECT ved blandingstilstande, men det er en klinisk erfaring at ECT har effekt.

Depressiv episode

Evidensen for ECT behandling er, ifølge guidelines, begrænset, men klinisk erfaring og ukontrollerede studier understøtter muligheden for anvendelse af ECT ved akut bipolar depression. Dette støttes af et nylig publiceret RCT fra Norge hvor man inkluderede 73 patienter med bipolar lidelse og behandlingsresistent depression. Patienterne modtog enten ECT eller farmakologisk behandling i op til 6 uger. Responsraten var signifikant højere i den gruppe som modtog ECT mens remisionsraten ikke var forskellig (133). ECT bør således overvejes tidligt i forløbet hos patienter med psykotisk eller behandlingsresistent bipolar depression, høj selvmordsrisiko eller livstruende spisevægring. ECT kan endvidere anvendes, hvis patienten tidligere har haft god effekt under en akut bipolar episode.

Vedligeholdelsesbehandling

ECT som vedligeholdelsesbehandling er ikke anbefalet generelt, men kan, i overensstemmelse med WFSBP's anbefaling, overvejes hos patienter med alvorlige sygdomsforløb, hvor flere forskellige former for vedligeholdelsesbehandling er forsøgt og fundet utilstrækkelige (7).

Børn og unge

I helt særlige situationer kan ECT komme på tale på samme indikation som hos voksne.

ECT under graviditet

ECT må overvejes hos gravide med bipolar depression eller mani.

16 Kriterier for seponering af behandling

Seponering efter akutte episoder

Efter succesfuld behandling af akut mani eller depression fortsætter den opstartede behandling i en vedligeholdelsesfase afhængig af om der særligt ønskes at forebygge mani eller depression (der henvises til Tabel 1).

Såfremt der ved akut mani er anvendt haloperidol, udtrappes dette når lithium er i niveau og manisymptomerne er under kontrol, da langvarig behandling med haloperidol kan øge risikoen for irreversible EPS og depression (77).

Efter behandling af akut depression ved bipolar I lidelse skal antidepressiva som hovedregel udtrappes gradvist.

Seponering af vedligeholdelsesbehandling

Følgende kriterier taler for at fortsætte farmakologisk vedligeholdelsesbehandling:

1. Arveligt disponering med livslang episoderisiko
2. Mange tidligere episoder med tendens til tilbagefald.
3. Svære og/eller psykotiske episoder
4. Suicidaltanker- og handlinger.

Følgende kriterier taler for seponering af vedligeholdelsebehandling:

1. Patientens ønske om at stoppe
2. Alvorlige eller/eller uacceptable bivirkninger
3. Manglende effekt. Vurderingen heraf baserer sig på patientens vurdering, såvel som objektiv vurdering. Pårørende inddrages evt. Den kliniske vurdering bør inkludere brug af rating skalaer (HAMD og YMRS).
4. Graviditet eller ønske herom.

Strategi:

1. Adherence til behandlingen afdækkes, evt. suppleret af TDM monitorering (se afsnit 13).
2. Skift evt. til andet præparat.
3. Evt. tillægsbehandling med andet præparat.

Seponering bør ske i samarbejde med speciallæge i psykiatri (evt shared-care) efter en risikovurdering. Det bør overvejes om patient og pårørende har tilstrækkelig viden om sygdom og behandling. Der kan udarbejdes en nedskrevet tilbagefalds-handle-/risikoplan. Selvmonitorering af affektive symptomer kan overvejes. Langsom udtrapning, hvis muligt, bør altid foretages med henblik på minimering af risikoen for ny episode.

17 Algoritme

Der henvises til tabel 1, 2 og 3 for valg af lægemiddel. Efterfølgende behandlingsvalg afhænger af en lang række faktorer, herunder hvilke lægemidler patienten tidligere er behandlet med mv., hvorfor en algoritme for hver enkelt klinisk situation vil være meget kompleks og svært anvendelig i klinikken.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

RADS foreslår, at opfølgningen på, hvorvidt målet for anvendelse af førstevalgslægemidler efterleves sker på baggrund af diagnosespecifikke data fra Statens Serum Institut. For lægemiddelvalg ved akutte episoder kan anvendes Regionernes egne IT-systemer eller journalaudit.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS baggrundsnotatet revurderes som udgangspunkt efter 3 år. Nye lægemidler indplaceres iht. RADS-procedurer herfor.

20 Referencer

- (1) Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146(1):5-16.
- (2) Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015 Jul 15;180:142-147.
- (3) Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015 Apr 4.
- (4) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Jun;59(6):530-537.
- (5) Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006 Aug;189:118-123.
- (6) Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 2004 Nov;185:372-377.
- (7) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013 Apr;14(3):154-219.
- (8) Kessing L, Vradi E, Andersen P. Nation-wide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. Submitted. ; 2015.
- (9) Kessing L. Affektive lidelser in Simonsen E, Møhl B (eds). *Grundbog i psykiatri.*: Hans Reitzels Forlag; 2010. p. 331-359.
- (10) Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. Oxford: Oxford University Press; 1990.
- (11) Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Are rates of pediatric bipolar disorder increasing? Results from a nationwide register study. *Int J Bipolar Disord* 2014;2(1):10-014-0010-0. Epub 2014 Sep 16.
- (12) Parry PI, Richards LM. Stark discrepancy in pediatric bipolar diagnoses between the US and UK/Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014 Nov;53(11):1234-1235.
- (13) Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning - kliniske retningslinjer. 2014.
- (14) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):85-116.

- (15) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013 Feb;15(1):1-44.
- (16) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010 Mar;11(2):81-109.
- (17) NICE,. The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. 2014;185.
- (18) Helsedirektoratet, Avdeling psykisk helsevern og rus. 2012.
- (19) Lessem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011 Jan;198(1):51-58.
- (20) Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012 Feb;14(1):31-40.
- (21) Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med* 2014 Jul 18:1-19.
- (22) Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, Pilhatsch M, Smolka MN, Koeberle U, et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014 Feb;75(2):162-168.
- (23) Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013 Nov;74(11):1101-1107.
- (24) Medicinsk behandling af psykotiske tilstande. 2014.
- (25) Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011 Oct 8;378(9799):1306-1315.
- (26) Selle V, Schalkwijk S, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2014 Mar;47(2):43-52.
- (27) Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014 Dec;130(6):452-469.
- (28) Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka. 2011;1.

- (29) Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014 Oct;28(10):887-920.
- (30) FDA Drug safety communication: Revised recommendations for Celexa(citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. 2011; Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm>. Accessed 7/1, 2015.
- (31) Vieweg WV, Hasnain M, Hancox JC, Baranchuk A, Digby GC, Kogut C, et al. Risperidone, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a systematic review of case reports. *Psychopharmacology (Berl)* 2013 Aug;228(4):515-524.
- (32) Kogut C, Crouse EB, Vieweg WV, Hasnain M, Baranchuk A, Digby GC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and torsade de pointes: new concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Ther Adv Drug Saf* 2013 Oct;4(5):189-198.
- (33) Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014 May;75(5):e441-9.
- (34) Hasnain M, Vieweg WV, Howland RH, Kogut C, Breden Crouse EL, Koneru JN, et al. Quetiapine, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a review of case reports. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014 Jun;4(3):130-138.
- (35) National klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression. 2014.
- (36) The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care . 2006;38.
- (37) Grunze H, Azorin JM. Clinical decision making in the treatment of mixed states. *World J Biol Psychiatry* 2014 Jul;15(5):355-368.
- (38) McClellan J, Kowatch R, Findling RL, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Jan;46(1):107-125.
- (39) Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, et al. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Mar;44(3):213-235.
- (40) Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Jun;46(6):687-700.
- (41) Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010 Mar;12(2):116-141.

- (42) Kanba S, Kawasaki H, Ishigooka J, Sakamoto K, Kinoshita T, Kuroki T. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World J Biol Psychiatry* 2014 Feb;15(2):113-121.
- (43) Tarr GP, Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of mood stabilizer and second generation antipsychotic monotherapy for acute mania--a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2011 Nov;134(1-3):14-19.
- (44) Vasudev K, Macritchie K, Geddes J, Watson S, Young A. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1)(1):CD003384.
- (45) Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007 Jan;115(1):12-20.
- (46) Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 17;12:CD005000.
- (47) Moosavi SM, Ahmadi M, Monajemi MB. Risperidone versus risperidone plus sodium valproate for treatment of bipolar disorders: a randomized, double-blind clinical-trial. *Glob J Health Sci* 2014 Jul 29;6(6):163-167.
- (48) Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *European Valproate Mania Study Group. J Clin Psychopharmacol* 2000 Apr;20(2):195-203.
- (49) Muralidharan K, Ali M, Silveira LE, Bond DJ, Fountoulakis KN, Lam RW, et al. Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2013 Sep 5;150(2):408-414.
- (50) Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013 Nov;170(11):1249-1262.
- (51) Benazzi F, Berk M, Frye MA, Wang W, Barraco A, Tohen M. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 2009 Oct;70(10):1424-1431.
- (52) Koukopoulos A, Ghaemi SN. The primacy of mania: a reconsideration of mood disorders. *Eur Psychiatry* 2009 Mar;24(2):125-134.
- (53) Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008 Nov;118(5):337-346.
- (54) Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009 Feb;166(2):173-181.

- (55) Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, Jr, et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009 Feb;166(2):164-172.
- (56) Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2014 Jun 25;8:827-838.
- (57) Zhang Y, Yang H, Yang S, Liang W, Dai P, Wang C, et al. Antidepressants for bipolar disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural Regen Res* 2013 Nov 5;8(31):2962-2974.
- (58) Loebel A, Cucchiari J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014 Feb;171(2):160-168.
- (59) Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010 Feb;71(2):150-162.
- (60) Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009 Jan;194(1):4-9.
- (61) Reinares M, Rosa AR, Franco C, Goikolea JM, Fountoulakis K, Siamouli M, et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013 Mar;16(2):485-496.
- (62) Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011 Feb;72(2):156-167.
- (63) Medicinsk behandling af unipolar depression. 2015.
- (64) Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Dec;60(12):1218-1226.
- (65) Williams AB, Adetunji BA. Olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination treatment and bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Sep;62(9):1052; author reply 1052.
- (66) Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Jr, Deldar A, Adams DH, Tohen M, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006 Jul;67(7):1025-1033.
- (67) van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009 Feb;70(2):223-231.
- (68) Loebel A, Cucchiari J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014 Feb;171(2):169-177.

- (69) Swartz HA, Thase ME. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. *J Clin Psychiatry* 2011 Mar;72(3):356-366.
- (70) Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014 Dec 20;2:15-014-0015-8. eCollection 2014.
- (71) Vieta E, Cruz N, Garcia-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Valles V, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008 Jun;11(4):445-452.
- (72) Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005 Jul;162(7):1281-1290.
- (73) Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004 Mar;65(3):432-441.
- (74) Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013 Jun 27;346:f3646.
- (75) Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003 Jun;6(2):127-137.
- (76) Benazzi F. Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007;21(9):727-740.
- (77) Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;(3)(3):CD004362.
- (78) Vita A, De Peri L, Siracusano A, Sacchetti E, ATOM group. Efficacy and tolerability of asenapine for acute mania in bipolar I disorder: meta-analyses of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013 Sep;28(5):219-227.
- (79) Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD004367. doi(1):CD004367.
- (80) Gao K, Yuan C, Wu R, Chen J, Wang Z, Fang Y, et al. Important clinical features of atypical antipsychotics in acute bipolar depression that inform routine clinical care: a review of pivotal studies with number needed to treat. *Neurosci Bull* 2015 May 30.
- (81) QTC-list. Available at: <https://www.crediblemeds.org/>. Accessed 7/1, 2015.
- (82) Aiff H, Attman PO, Aurell M, Bendz H, Schon S, Svedlund J. End-stage renal disease associated with prophylactic lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 Apr;24(4):540-544.

- (83) Aiff H, Attman PO, Aurell M, Bendz H, Schon S, Svedlund J. The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure. *J Psychopharmacol* 2014 Feb;28(2):151-154.
- (84) Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004 Aug;43(8):984-993.
- (85) Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 Feb;37(2):171-178.
- (86) Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007 Oct;164(10):1547-1556.
- (87) Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009 Nov;11(7):687-700.
- (88) Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010 Sep;12(6):593-605.
- (89) Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012 May;69(5):515-528.
- (90) Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, et al. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013 Oct;23(8):545-557.
- (91) Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 May;48(5):519-532.
- (92) Findling RL, Correll CU, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2013 Mar;15(2):138-149.
- (93) Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2013 Jan;74(1):e100-9.
- (94) Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Jun;44(6):539-547.

- (95) Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006 Jul;163(7):1179-1186.
- (96) DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Mar;45(3):305-313.
- (97) Kowatch RA, Scheffer RE, Monroe E, Delgado S, Altaye M, Lagory D. Placebo-controlled trial of valproic Acid versus risperidone in children 3-7 years of age with bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015 May;25(4):306-313.
- (98) Hebrani P, Behdani F, Manteghi A. Double-blind, randomized, clinical trial of topiramate versus sodium valproate for the treatment of bipolar disorder in adolescents. 2009;25(2):247-252.
- (99) Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 Aug;24(6):325-335.
- (100) DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009 Aug;11(5):483-493.
- (101) Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015 Mar;54(3):217-224.
- (102) Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Nov;162(11):2152-2161.
- (103) Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Wynbrandt JL, Adegbite C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012 Jan;73(1):57-63.
- (104) Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015 Jan;54(1):25-36.
- (105) Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open* 2015 Jun 12;5(6):e007711-2015-007711.
- (106) Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Sep;17(9):865-873.
- (107) Rej S, Beaulieu S, Segal M, Low NC, Mucsi I, Holcroft C, et al. Lithium dosing and serum concentrations across the age spectrum: from early adulthood to the tenth decade of life. *Drugs Aging* 2014 Dec;31(12):911-916.

- (108) Rej S, Elie D, Mucsi I, Looper KJ, Segal M. Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: a review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs Aging* 2015 Jan;32(1):31-42.
- (109) Bhalerao S, Seyfried LS, Kim HM, Chiang C, Kavanagh J, Kales HC. Mortality risk with the use of atypical antipsychotics in later-life bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012 Mar;25(1):29-36.
- (110) PRAC recommends strengthening the restrictions on use of valproate in women and girls. 2014.
- (111) Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002 Mar;105(3):164-172.
- (112) Compliance - Om afvigelser mellem lægers ordinationer og patienternes faktiske mediciner. 2006:1-59.
- (113) Sajatovic M, Biswas K, Kilbourne AK, Fenn H, Williford W, Bauer MS. Factors associated with prospective long-term treatment adherence among individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2008 Jul;59(7):753-759.
- (114) Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry* 2014 May;68(4):227-235.
- (115) Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Apr;60(4):402-407.
- (116) Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2009 Mar;194(3):260-265.
- (117) Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, Christensen EM, Dam H, Gluud C, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2013 Mar;202(3):212-219.
- (118) Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J, et al. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? *J Affect Disord* 2014 Jan;152-154:403-408.
- (119) Hatim A, Habil H, Jesjeet SG, Low CC, Joseph J, Jambunathan ST, et al. Safety and efficacy of rapid dose administration of quetiapine in bipolar mania. *Hum Psychopharmacol* 2006 Jul;21(5):313-318.
- (120) Pae CU, Kim JJ, Lee CU, Lee SJ, Lee C, Patkar AA, et al. Rapid versus conventional initiation of quetiapine in the treatment of schizophrenia: a randomized, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry* 2007 Mar;68(3):399-405.

- (121) Hsiao CC, Chen KP, Tsai CJ, Wang LJ, Chen CK, Lin SK. Rapid initiation of quetiapine well tolerated as compared with the conventional initiation regimen in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Kaohsiung J Med Sci* 2011 Nov;27(11):508-513.
- (122) Kalapos MP. 3,4-methylene-dioxy-pyrovalerone (MDPV) epidemic? *Orv Hetil* 2011 Dec 11;152(50):2010-2019.
- (123) Malhi GS. Have the CANMAT bipolar guidelines transmogrified from do matter to can matter? *Bipolar Disord* 2013 Feb;15(1):54-57.
- (124) Popovic D, Reinares M, Scott J, Nivoli A, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Polarity index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2013;82(5):292-298.
- (125) Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014 Sep;205(3):214-220.
- (126) Carlson GA, Klein DN. How to understand divergent views on bipolar disorder in youth. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:529-551.
- (127) Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011 Sep;44(6):195-235.
- (128) Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001 Jun;158(6):906-912.
- (129) Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, Bowden C, Moller HJ, Bohus M, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord* 2009 Jun;115(3):466-470.
- (130) Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The lithiummeter: a measured approach. *Bipolar Disord* 2011 May;13(3):219-226.
- (131) Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994 Feb;151(2):169-176.
- (132) Karmacharya R, England ML, Ongur D. Delirious mania: clinical features and treatment response. *J Affect Disord* 2008 Aug;109(3):312-316.
- (133) Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2015 Jan;172(1):41-51.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand Lars Vedel Kessing, professor, overlæge, dr.med. Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) René Ernst Nielsen, Konst. 1. reservelæge i psykiatri, ph.d. Region Nordjylland Erik Roj Larsen, Uddannelsesansvarlige overlæge i psykiatri Region Midtjylland Piotr Machowski, afdelingslæge i børne- og ungdomspsykiatri Region Midtjylland John Teilmann Larsen, Specialeansvarlige overlæge i psykiatri, ph.d. Region Syddanmark Jørn Lindholdt, overlæge i psykiatri, Region Sjælland Bent Kawa, overlæge i børne- og ungdomspsykiatri Region Sjælland Maj Vinberg, overlæge i psykiatri, Klinisk forskningslektor Region Hovedstaden Patrick Gosden, overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d. Region Hovedstaden Søren Post Larsen, farmaceut Dansk Selskab for Sygehusledelse (DSS) – til 1.8.2015 Gesche Jürgens, overlæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) Hans Mørch Jensen, speciallæge Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) Rasmus Licht, professor i klinisk psykiatri, forskningschef, ph.d. Inviteret af formanden Klaus Munkholm, overlæge i psykiatri Inviteret af formanden Claus Havregaard Sørensen, overlæge i psykiatri Inviteret af formanden Pia Bohn Christiansen, Praktiserende speciallæge i psykiatri, Inviteret af formanden
-----------------------------------	--

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	September 2015	

23 Bilag

Bilag 1: Oversigt over anbefalinger for lægemiddelvalg i guidelines

I forbindelse med den nyligt udgivne Nationale Kliniske Retningslinje fra Sundhedsstyrelsen, blev der indledningsvis foretaget en bred søgning efter guidelines som omfatter lægemiddelbehandlingen ved bipolar lidelse. Disse blev efterfølgende AGREE-vurderet. Følgende tabel viser resultatet.

	Udgivet	AGREE*
WFSBP - Mani	2009	58 % / 67 % / 0
WFSBP -Depression	2010	76 % / 33 % / -1
WFSBP -Vedligeholdelse	2012	60 % / 67 % / 0
CANMAT	2013	51 % / 44 % / 0
NICE	2006	83 % / 64 % / 2,5
Norske	2012	48 % / 94 % / 0
BAPP	2009	40 % / 14 % / 0

* SST's vurdering af domæne 3 metodemæssige aspekter / domæne 6 vedr. interessekonflikter / vurdering af anvendelighed (anvendes: +1, anvendes med modifikationer: 0,5, anvendes ikke: -1).

Efterfølgende har NICE opdateret deres guideline i september 2014, og erstatter dermed ovennævnte guideline fra 2006. Guidelinen fra BAPP blev efterfølgende fravalgt pga. lav metodemæssig kvalitet og lav AGREE-score mht. interessekonflikter.

Graduering af evidens og anbefalinger i de respektive guidelines

I de efterfølgende tabeller ses en oversigt over de respektive guidelines vurdering af evidensniveau og anbefaling. Formålet hermed er at danne et overblik over, hvor der er evidens og international konsensus (og stort set kan kopieres og oversættes), og hvor der er behov for, at fagudvalget foretager yderligere litteratursøgning og/eller konsensusdiskussion

Kriterierne i de enkelte guidelines, herunder hvor mange niveauer evidens og anbefaler inddeles i, er forskellige.

- WFSBP angiver evidens fra A-F og anbefaling fra 1-5 (1= god risk-benefit-ratio, 2=moderat risk-benefit-ratio)
- CANMAT angiver evidens fra 1-4 og anbefalinger fra 1-3 (1., 2. eller 3. linje) eller ikke anbefalet
- NICE angiver ikke evidensniveau specifikt. Anbefalinger gradueres i, hvorvidt lægemidlet anbefales, kan overvejes, ikke anbefales rutinemæssigt eller(slet) ikke anbefales
- Norske retningslinjer angiver evidens fra A-D og anbefalinger for 1. og 2. valg (1-2)
- BAPP skelner ikke mellem evidens og anbefaling, men angiver anbefalingens styrke fra A-D

Angivelse af første tal eller bogstav angiver evidensniveau.

Angivelse af andet tal eller bogstav angiver grad af anbefaling.

Akut mani - monoterapi - standardpatient

Evidens/anbefaling	WFSBP 2009	CANMAT 2013	NICE+ 2014	BAPP 2009	Norske+ 2012
Lithium	A2	1 ,1	Overvejes som tillæg Til AP	(A)~	A1 (B2)^
Antipsykotika:				Skelner ikke	klasseeffekt
Amisulprid	C1 / 4	-	-	A	A1
Aripiprazol	A / 1	1 ,1	Kun til børn	A	A1
Asenapin	A / 2	1 ,1	-	A	A1
Clozapin	C1 / 4	?, 3	-	A	A1
Lurasidon	-	-	-	A	A1
Olanzapin	A / 2	1 ,1	Anbefales	A	A1
Paliperidon	B / 3	1 ,1	-	A	A1
Quetiapin	A / 2	1, 1	Anbefales	A	A1
Risperidon	A / 1	1 ,1	Anbefales	A	A1
Ziprazidon	A /1-2"	1 ,1	-	A	A1
FGA (haloperidol)	A / 2	?, 2	Anbefales	(A)✕	(A1)✕
Antiepileptika:					
Carbamazepin	A / 2	?, 2	-	(A)~	B2 (C2)^
Oxcarbazepin	C1 / 4	?, 3	-	-	IA
Gabapentin	E / -	IA	IA	-	IA
Lamotrigin	E / -	IA	IA	-	IA
Phenytoin	B / 3	-	-	-	-
Pregabalin	F / -	-	-	-	-
Topiramat	E /-	IA	IA	-	IA
Valproat#	A / 1	1,1	Overvejes som alternativ til lithium	A	A1 (B2)^
Antidepressiva:					
TCA (imipramin)	-	-	IA\$	IA	IA
SSRI*	-	-	IA\$	IA	IA
SNRI (venlafaxin)	-	-	IA\$	IA	IA

- ikke omtalt

+ Gælder også for blandingsepisode

~ mindre syge maniske patienter

^ ved alvorlig mani eller psykotiske symptomer

* bupropion, fluoxetin, paroxetin, sertralin.

divalproex

✕ Angives, at SGA muligvis tåles bedre

\$ Hvis patienten i forvejen får et antidepressivum: Overvej at stoppe hermed.

IA= ikke anbefalet

" Nogle lande er ziprazidon 2 linje behandling pga. den QT-forlængende effekt

IAR= ikke anbefalet rutinemæssigt

Akut depression - monoterapi - standardpatient

	WFSBP 2010	CANMAT 2013	NICE 2014	BAPP 2009	Norske 2012
Lithium	D5	?,1	-	B	D2
Antipsykotika:					
Amisulprid	-	-	-	-	-
Aripiprazol	E-	IA	-	-	IA
Asenapin	-	-	-	-	-
Clozapin	-	-	-	-	-
Lurasidon	-	2,2	-	-	-
Olanzapin	B3	1,3	Anbefales^	-	IA
Paliperidon	-	-	-	-	-
Quetiapin	A1	1,1	Anbefales	A	A1
Risperidon	-	-	-	-	IA
Ziprazidon	E-	IA	-	-	-
FGA (haloperidol)	-	-	-	-	-
Antiepileptika:					
Carbamazepin	D5	2,3	-	-	-
Oxcarbazepin	-	-	-	-	-
Gabapentin	-	IA	IA	-	-
Lamotrigin	B3	,1	Overvejes	A	C2
Phenytoin	-	-	-	-	-
Pregabalin	-	-	-	-	-
Topiramat	-	-	IA	-	-
Valproat#	B3	?,2	-	-	IA
Antidepressiva:					
TCA (imipramin)	-	IA	-	IA	IA
SSRI*	B3	IA	Anbefales^	IA	uklart
SNRI (venlafaxin)	-	IA	-	IA	IA

- ikke omtalt

*bupropion, fluoxetin, paroxetin, sertralin.

divalproex

^Anbefales kun i kombinationen olanzapin + fluoxetin. Olanzapin i monoterapi kan overvejes.

IA= ikke anbefalet

IAR= ikke anbefalet rutinemæssigt

Vedligeholdelsebehandling mod ny affektiv episode - monoterapi – standardpatient

Lægemedlernes evt. plads i kombinationsbehandling angives i parentes som k1, k2 osv.)

	WFSBP 2012	CANMAT 2013	NICE 2014	BAPP 2009	Norske 2012	SST 2014
Lithium	A1	?,1 (k1)	Anbefales	A	A1	Meget lav ↑
Antipsykotika:						!
Amisulprid	C4	-	-	-	-	-
Aripiprazol	A1~	1,1 (k1)	-	-	IA	Lav ↓
Asenapin	C4~	2,3 (k3)	-	-	-	-
Clozapin	C4	-	-	C (resistens)	-	-
Lurasidon	-	-	-	-	-	-
Olanzapin	A2	?,1 (k2)	Overvejes k1	-	B2 (k1)	Lav ↓
Paliperidon	B3~	2,2 (k-)	-	-	-	Lav ↓
Quetiapin	A1~	1,1 (k1)	Overvejes k2	D^	B2 (k1)	Lav ↑
Risperidon	A2~	2,1 (k1)+	-	-	-	Lav ↓
Ziprazidon	B3~	IA (k1)	-	-	-	Lav ↓
FGA (haloperidol)	Ø	IA	-	-	IA	IA
Antiepileptika:						
Carbamazepin	C4	2,2 (k2)	-	B	IA	IA
Oxcarbazepin	C4	-	-	D	-	Lav ↓
Gabapentin	C4	IA	IA	-	IA	IA
Lamotrigin	A1~	?,1 (k2)	-	D^	IA×	Lav ↑
Phenytoin	C4	-	-	-	-	IA
Pregabalin	-	-	-	-	-	IA
Topiramet	C4	IA	IA	-	IA	IA
Valproat#	B3	,1 (k1)	Overvejes k1	D^	C2 (k1)	Lav ↓
Antidepressiva:	Under ét					
TCA (imipramin)	B3	IA	-	-	IA	IA
SSRI*	B3	(k2)^	-	-	uklart	IA
SNRI (venlafaxin)	B3	IA	-	-	IA	IA

- ikke omtalt

*bupropion, fluoxetin, paroxetin, sertralin.

divalproex

× men er 1. valg ved bipolar lidelse II

IA= ikke anbefalet / Ikke god praksis

IAR= ikke anbefalet rutinemæssigt

+ kun risperidon som depotinjektion

^kun i kombination med stemningsstabiliserende medicin

~Kun data fra beriget patientpopulation (bias)

! Ikke god praksis at kombinere to antipsykotika som vedligeholdelsesbehandling.

For WFSBP er der her tale om en samlet vurdering baseret på evidens fra både beriget og ikke berigede studiepopulationer og effekt mod affektiv og/eller manisk og/eller depressiv episode.

For SST gælder anbefalingen for den kliniske situation, hvor patienter som er i remission efter en depressiv episode (opstået trods patienten var i vedligeholdelsesbehandling med 1- eller 2 lægemidler), hvor der skal vælges endnu et lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling (nr. 2 lægemiddel)

Bilag 2: Litteratursøgning- og udvælgelse

Voksne

Der blev foretaget en systematisk søgning i Cochrane og Pubmed efter nyere RCT og systematiske reviews publiceret i perioden 1.1-2014-4.6.2015. Søgningen blev udført d. 18.11.2014 og gentaget d. 4.6.2015.

Den første søgning resulterede i 4 systematiske reviews (Selle 2014, Suttajit 2014, Taylor 2014, Yildiz 2014) og 6 RCT (Young 2014, Wang 2014, Loebel 2014a, Loebel 2014b, Moosavi 2014, Kanba 2014), hvoraf det ene (Young 2014) allerede indgik i Sundhedsstyrelsens NKR vedr. vedligeholdelsesbehandling, og blev derfor ekskluderet. Et andet RCT (Wang 2014) indgik i forvejen i en af de fundne metaanalyser vedr. bipolar depression (Taylor 2014), og blev derfor ligeledes ekskluderet.

Den anden søgning resulterede i yderligere 2 systematiske reviews (Gao 2015, Severus 2015), og ingen nyere RCT.

I alt blev der dermed inkluderet 6 nyere systematiske reviews (1 vedr. mani, 4 vedr. depression, 1 vedr. vedligeholdelse) og 4 nyere RCT (2 vedr. mani og 2 vedr. bipolar depression).

Søgestrategi og udvælgelse af litteratur fremgår nedenfor.

Søgestrategi i Pubmed:

Der blev i første omgang besluttet, at der også skulle søges litteratur vedr. modafinil og thyroxin. Efterfølgende valgte RADS, at disse lægemidler ikke skulle indgå i anbefalingerne. Begrundelse herfor fremgår af afsnit 5 vedr. inkluderede lægemidler.

#1: (bipolar*[ti] OR mani*[ti] OR "Bipolar Disorder"[Mesh])

#2: ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh])

#3: (carbamazepine OR valproate OR divalproex OR valproic* OR oxcarbazepine OR carbamazepine OR eslicarbazepine OR gabapentin OR pregabalin OR lamotrigine OR topiramate OR amisulpride OR aripiprazole OR asenapine OR clozapine OR haloperidol OR lurasidone OR olanzapine OR paliperidone OR quetiapine OR risperidone OR ziprasidone OR fluoxetine OR fluvoxamine OR paroxetine OR sertraline OR citalopram OR escitalopram OR venlafaxine OR duloxetine OR desvenlafaxine OR imipramine OR amitriptyline OR clomipramine OR doxepin OR dosulepin OR maprotiline OR nortriptyline OR moclobemide OR mirtazapine OR agomelatine OR isocarboxazid OR modafinil OR thyroxine OR lithium OR "Antidepressive Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Anticonvulsants/therapeutic use"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Antimanic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Lithium/therapeutic use"[Mesh])

#1 AND #2 AND #3

Søgestrategi i Cochrane:

#1 bipolar*:ti (Word variations have been searched)

#2 mani*:ti (Word variations have been searched)

#3 #1 or #2

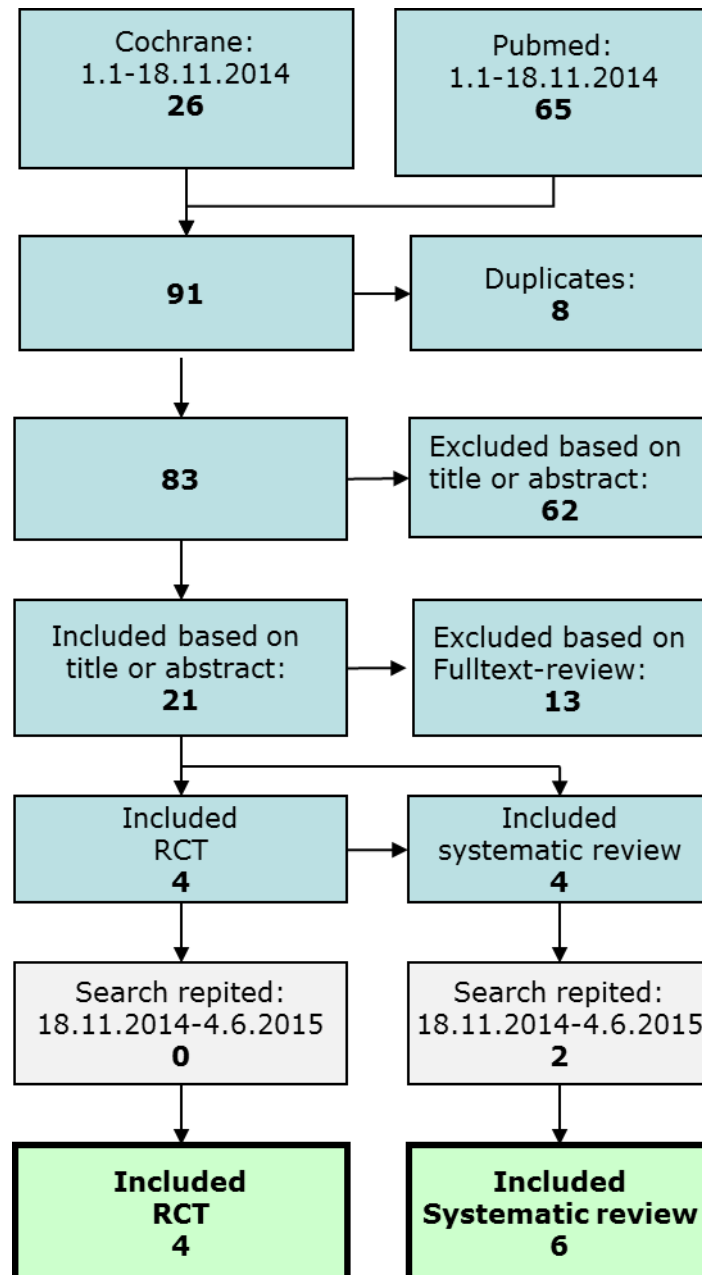
#4 carbamazepine or valproate or divalproex or valproic* or oxcarbazepine or carbamazepine or eslicarbazepine or gabapentin or pregabalin or lamotrigine or to-

piramate or amisulpride or aripiprazole or asenapine or clozapine or haloperidol or lurasidone or olanzapine or paliperidone or quetiapine or risperidone or ziprasidone or fluoxetine or fluvoxamine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or venlafaxine or duloxetine or desvenlafaxine or imipramine or amitriptyline or clomipramine or doxepin or dosulepin or maprotiline or nortriptyline or moclobemide or mirtazapine or agomelatine or isocarboxazid or modafinil or thyroxine or lithium 27336

#5

#3 or #4

Selektionstræ - voksne



Børn og unge

Der blev foretaget en systematisk søgning i Cochrane, Pubmed og ClinicalTrials efter RCT publiceret indtil 4.6.2015. Søgningen blev udført d. 8.10.2014. Søgningen i ClinicalTrials blev alene anvendt mhp. at identificere nyere RCT som evt. kunne forventes publiceret inden arbejdet blev afsluttet. Søgning i Pubmed og Cochrane blev gentaget d. 4.6.2015.

Der blev i den første søgning fundet og inkluderet 18 RCT. I den efterfølgende søgning blev inkluderet yderligere 2 RCT.

I alt blev der dermed inkluderet 20 RCT (14 vedr. mani, 3 vedr. bipolar depression og 2 vedr. vedligeholdelse). En oversigt herover fremgår af bilag 3.

Søgestrategi og udvælgelse af litteratur fremgår nedenfor.

Søgestrategi i Pubmed:

#1: (Child*[TI] OR Paediatric[TI] OR Pediatric[TI] OR Juvenile[TI] OR Youth[TI] OR Young[TI] OR Adolesc*[TI] OR Teenage*[TI] OR kids[ti] OR infant*[ti] OR toddler*[ti] OR boys[ti] OR girls[ti] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh])

#2: (bipolar*[ti] OR mani*[ti] OR "Bipolar Disorder"[Mesh])

#3: #1 AND #2

#4: ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh])

#5: #3 AND #4

#6: (carbamazepine OR valproate OR divalproex OR valproic* OR oxcarbazepine OR carbamazepine OR eslicarbazepine OR gabapentin OR pregabalin OR lamotrigine OR topiramate OR amisulpride OR aripiprazole OR asenapine OR clozapine OR haloperidol OR lurasidone OR olanzapine OR paliperidone OR quetiapine OR risperidone OR ziprasidone OR fluoxetine OR fluvoxamine OR paroxetine OR sertraline OR citalopram OR escitalopram OR venlafaxine OR duloxetine OR desvenlafaxine OR imipramine OR amitriptyline OR clomipramine OR doxepin OR dosulepin OR maprotiline OR nortriptyline OR moclobemide OR mirtazapine OR agomelatine OR isocarboxazid OR modafinil OR thyroxine OR lithium OR "Antidepressive Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Anticonvulsants/therapeutic use"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Antimanic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Lithium/therapeutic use"[Mesh])

#7: #5 AND #6

Søgestrategi i Cochrane:

#1	Child* or Paediatric or Pediatric or Juvenile or Youth or Young or Adolesc* or Teenage* or kids or infant* or toddler* or boys or girls:ti (Word variations have been searched)	63778
#2	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	116
#3	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	13221
#4	#1 or #2 or #3	71151
#5	bipolar*:ti (Word variations have been searched)	2263
#6	mani*:ti (Word variations have been searched)	2683
#7	MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees	1581

#8	#5 or #6 or #7	5200
#9	#4 and #8	340
#10	carbamazepine or valproate or divalproex or valproic* or oxcarbazepine or carbamazepine or eslicarbazepine or gabapentin or pregabalin or lamotrigine or topiramate or amisulpride or aripiprazole or asenapine or clozapine or haloperidol or lurasidone or olanzapine or paliperidone or quetiapine or risperidone or ziprasidone or fluoxetine or fluvoxamine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or venlafaxine or duloxetine or desvenlafaxine or imipramine or amitriptyline or clomipramine or doxepin or dosulepin or maprotiline or nortriptyline or moclobemide or mirtazapine or agomelatine or isocarboxazid or modafinil or thyroxine or lithium	27336
#11	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees	4903
#12	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2084
#13	MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees	3815
#14	#10 or #11 or #12 or #13	31009
#15	#9 and #14	132
#16	Trials	125

Søgestrategi I Clinicaltrial.gov

Click on a label to the left for further explanation or read the [Help](#).

[Expert Search](#)

Search Terms: [Search](#) [Help](#)

Recruitment: **Closed Studies** ☐ Exclude Unknown Status

Study Results: **All Studies**

Study Type: **Interventional Studies**

Targeted Search:

Conditions:

Interventions:

Title Acronym/Titles:

Outcome Measures:

Sponsor/Collaborators: ☐ Exact Match

Sponsor (Lead): ☐ Exact Match

Study IDs:

Locations:

State 1:

Country 1:

State 2:

Country 2:

State 3:

Country 3:

Location Terms:

Additional Criteria:

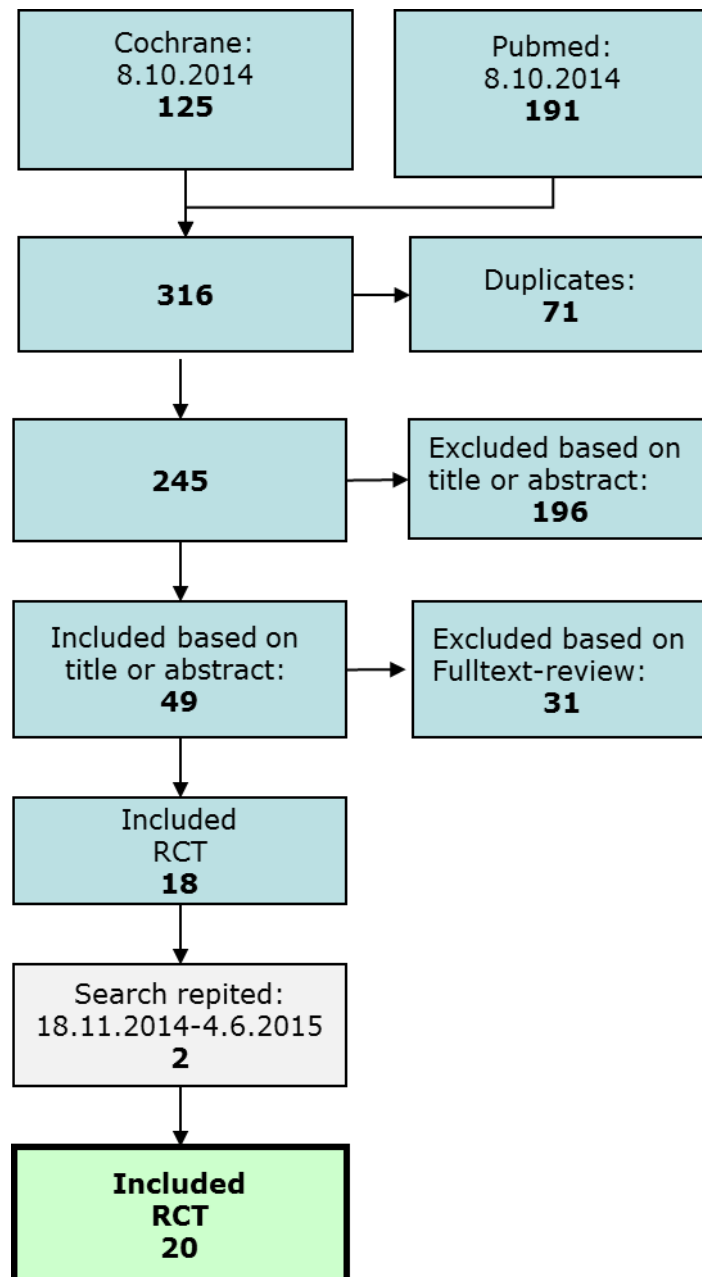
Gender: **All Studies**

Age Group: ☒ Child (birth-17) ☐ Adult (18-65) ☐ Senior (66+)

Phase: ☐ Phase 0 ☐ Phase 1 ☐ Phase 2 ☐ Phase 3 ☐ Phase 4

Funder Type: ☐ NIH ☐ Other U.S. Federal Agency ☐ Industry ☐ All others (Individual, University, Organization, ...)

Selektionstræ – børn og unge



Bilag 3: Oversigt over inkluderede RCT- børn og unge

Reference	Inklusionskriterium	Alder	N	Intervention	Comparator	Varighed (uger)	Primært effektmål	Resultat
Manisk episode (14 studier)								
Findling 2013	BPI, (manic or mixed) ± psychotic features	10-17	210	Aripiprazol 10 el. 30 mg	Placebo	26	YMRS	Signifikant bedre effekt af aripiprazol
Findling 2013	BPI, (manic or mixed)	10-17	237	Ziprasidon	Placebo	4	YMRS	Signifikant effekt bedre effekt af ziprasidon ift. placebo
Pathak 2013	BPI, (manic or mixed)	10-17	277	Quetiapin 400 el. 600 mg	Placebo	3	YMRS	Signifikant bedre effekt af quetiapin ift. placebo
Haas 2009	BPI, (manic or mixed)	10-17	169	Risperidon 0,5-2,5 mg el. 3-6 mg	Placebo	3	YMRS	Signifikant bedre effekt af begge doser risperidon ift. placebo
Kowatch 2015	BPI (manic, hypomanic or mixed)	3-7	46	Risperidon el. valproat	Placebo	6	YMRS	Signifikant bedre effekt af risperidon ift. placebo. Valproat ikke forskellig fra placebo
Tohen 2007	BPI, (manic or mixed)	13-17	161	Olanzapin 2,5-20 mg	Placebo	3	YMRS	Signifikant bedre effekt af olanzapin ift. placebo
Pavuluri 2010	mania	8-18	66	Risperidon 0,5-2 mg	Valproat 60-120 µg/mL	6	YMRS	Signifikant bedre effekt af risperidon end valproat. Flere behandlingsophør for valproat
Geller 2012	BPI (manic or mixed)	6-15	279	Risperidon 4-6 mg	Lithium 1,1-1,3 mEq/L el. valproat 111-125 µg/mL	8	CGI-BIIM	Signifikant bedre effekt af risperidon ift. lithium og valproat. Flere behandlingsophør for lithium end for risperidon
Hebrani 2009	BPI (manic or mixed)	12-18	120	Topiramet optil 400 mg	optil 1200 mg	8	YMRS	Signifikant bedre effekt af valproat end af topiramet
Wagner 2009	BPI (manic or mixed)	10-17	150	Valproat 80-125 µg/mL	Placebo	4	YMRS	Effekt ikke forskellig fra placebo
Wagner 2006	BPI	7-18	116	Oxcarbazepin 1515 mg	Placebo	7	YMRS	Effekt ikke forskellig fra placebo, men flere behandlingsophør for oxcarbazepin.
DelBello 2005	BPI, acute mania	6-17	56	Topiramet	Placebo	4	YMRS	Studiet stoppet før tid pga. manglende effekt i studier med voksne. Derfor inkluderes ikke.
DelBello 2006	BP (manic or mixed)	12-18	50	Quetiapin 400- 600 mg	Valproat 80-120 µg/mL	4	YMRS	Signifikant bedre effekt af Que på CGI men usikkert på YMRS (primært effektmål).
Geller 1998	BP + sekundary drug-dependence	16,3 (middel)	25	Lithium 0,9mEq/L	Placebo	6	?	Inkonklusiv mht affektive symptomer
Kafantaris 2004	Manic episode	12-18	40	Seponerings-studie af Lithium 0,99mEq/L	Placebo	2	Opblussen af maniske symptomer	Effekten var ikke signifikant forskellig fra placebo
Depressiv episode (3 studier)								
Del Bello 2009	Depression (BPI)	12-18	32	Quetiapin 300-600 mg	Placebo	8	CDRS-R	Effekt ikke forskellig fra placebo
Findling 2014	Depression (BPI, BPII)	10-17	193	Quetiapin XR 150-300 mg	Placebo	8	CDRS-R	Effekt ikke forskellig fra placebo
Detke 2015	Depression (BPI)	10-17	255	Olanzapin 6-12 mg+fluoxetin 25-50 mg	Placebo	8	CDRS-R	Signifikant bedre effekt af olanzapin+fluoxetin ift. placebo
Vedligeholdelsesbehandling (2 studier)								
Findling 2005	BPI, BPII	5-17	60	Lithium	Valproat	76	Tid til relapse eller behandlingsophør	Effekten af valproat var ikke bedre end lithium
Findling 2011	BPI, BPII	4-9	60	Aripiprazol (6,4 mg)	Placebo	72	Tid til behandlingsophør pga. mood-event	Signifikant bedre effekt af aripiprazol ift. placebo

BPI: Bipolar lidelse type I
 BPII: Bipolar lidelse type II
 YMRS: Young Mania Rating Scale
 CDRS_R: Childrens Depression Rating Scale-Revised

Bilag 4: Oversigt over vigtige interaktioner

Lægemiddel	Interaktioner	Klinisk konsekvens
Lithium	Kinetiske interaktioner: Lithium interagerer med en række lægemidler, der påvirker lithium koncentrationen. Således nedsætter fx NSAID, ACE hæmmere og thiaziddiuretika den renale udskillelse af lithium og øger dermed lithium koncentrationen i blodet. Eftersom lithium har et snævert terapeutisk interval er disse kinetiske interaktioner klinisk relevante med risiko for lithium intoksikation.	Klinisk monitorering af effekt og bivirkninger, samt monitorering af lithium koncentrationen, og ved behov, reduktion af dosering
	Dynamiske interaktioner: Ved samtidig behandling med carbamazepin, antipsykotika og calcium antagonist er der beskrevet en øget forekomst af neurologiske bivirkninger så som sløvhed, hallucinationer, akatisi og ufrivillige bevægelser. Mekanismen bag disse observationer og den kliniske betydning heraf er usikkert.	Klinisk monitorering
	Ved samtidig behandling med lægemidler der hæmmer serotoninoptaget (fx dextrometorphan og venlafaxin) øges risikoen for serotonerg syndrom	Klinisk monitorering
	Ved samtidig behandling med lægemidler der forlænger QT øger risikoen for kardielle overledningsforstyrrelser	Monitorering af EKG og beregning af QT intervallet
Antiepileptika		
Carbamazepin	Kinetiske interaktioner: Carbamazepin inducerer CYP3A4 (og i mindre omfang CYP2C19) og nedsætter derved koncentrationen af lægemidler der omsættes af dette enzym, ofte med betydelig klinisk relevans i form af terapivigt. Eksempler på lægemidler der omsættes i CYP3A4 er en række antipsykotika (feks olanzapin, ziprasidon, quetiapin, clozapin, risperidon, aripiprazol) og antidepressiva (feks imipramin, nortriptylin og amitriptylin (CYP2C19)). Derudover sænkes niveauet af immunsuppressiva, så som ciclosporin og tacrolimus, hormonelle kontraseptiva (ethinylestradiol og gestagen), phenprocoumon og warfarin ved kombinationsbehandling.	Primært klinisk monitorering af effekt. I tilfælde, hvor der foreligger et terapeutisk blodkoncentration kan monitorering af lægemiddelkoncentrationen overvejes
	Carbamazepin omsættes i CYP3A4 og hæmning af dette enzym kan øge carbamazepin koncentrationen med risiko for intoksikation. Blandt lægemidlerne med betydelig hæmning af CYP3A4 er antimykotika som itraconazol og ketokonazol, makrolider som claritromycin og erythromycin, og HIV midlerne som ritonavir, imipnavir og saquinavir.	Klinisk monitorering af effekt, samt monitorering af carbamazepin koncentrationen
	Carbamazepin og valproat påvirker hinandens metabolisme: Carbamazepin reducerer koncentrationen af valproat og valproat øger koncentrationen af carbamazepin.	Klinisk monitorering af effekt, samt monitorering af carbamazepin/valproat koncentrationen
	Dynamiske interaktioner:	

	Grundet øget risiko for knoglemarvspåvirkning ved behandling med clozapin og karbamazepin, bør denne kombination undgås. Derudover se lamotrigin	
Lamotrigin	Kinetiske interaktioner Lamotrigin nedbrydes hovedsagelig ved glukoroniseringen i leveren. Lægemidler der inducerer glukoroniseringen kan nedsætte lamotriginkoncentrationen betydeligt (>50 %), herunder visse antiepileptika (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon), visse proteasehæmmere (atazanavir, lopinavir og ritonavir), antikonceptiva (østrogen) og paracetamol. Dette øger risikoen for terapisvigt. Således er der observeret øge risiko for epileptisk anfald ved samtidig behandling med lamotrigin og paracetamol Lamotriginclearance nedsættes betydeligt (og koncentrationen stiger) ved samtidig behandling med Valproat.	
	Dynamiske interaktioner: Ved samtidig behandling med carbamazepin er der forekommet neurologiske symptomer så som svimmelhed, akatisi og dobbeltsyn. Der er beskrevet (kasuistisk) forekomsten af alvorlige dermatologiske bivirkninger (Steven Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse) ved kombinationen af lamotrigin og valproat.	Klinisk monitorering af effekt
Valproat	Kinetiske interaktioner: Valproat nedbrydes primært i leveren ved glukoronideringen. Samtidig behandling med lægemidler formodes derfor at kunne nedsætte valproat koncentrationen betydeligt (se under lamotrigin), med risiko for behandlingssvigt	Klinisk monitorering af effekt, samt evt. monitorering af valproat koncentrationen
	Der er beskrevet fald i plasmakoncentrationen af aripiprazol, olanzapin og clozapin, men ikke risperidon. Mekanismen og den kliniske relevans af disse observationer er uklar. Kombinationen af valproat og antipsykotika er derfor tilladelig, men bør dog føre til øget klinisk observans for terapisvigt.	Klinisk monitorering af effekt
	Valproat nedsætter first pass metabolismen (og øger dermed koncentrationen ~30 %) af nortriptylin. Den kliniske relevans heraf er uafklaret. På baggrund af nortriptylins variable tolerabilitet og potentielt alvorlige bivirkninger, bør patienten observeres for udviklingen af bivirkninger.	Klinisk monitorering af bivirkninger, samt monitorering af nortriptylin koncentration og EKG
	Dynamiske interaktioner: Se under lamotrigin	

Antipsykotika		
	Kinetiske interaktioner: Talrige antipsykotika nedbrydes af enzymerne CYP2D6, CYP3A4 og/eller CYP1A2 og er derfor følsomme ved samtidig behandling med lægemidler der inducerer eller hæmmer disse enzymer. Efter som antipsykotika har en individuel variabel tolerabilitet og i nogle tilfælde et snævert terapeutisk indeks, kan disse kinetiske interaktioner være klinisk relevante og bør følges op med en øget klinisk monitorering for terapisvigt eller bivirkninger, samt evt. monitorering af blod koncentrationen. Hvilke CYP enzymer de enkelte antipsykotika omsættes i, er anført i www. promedicin.dk under 'Elimination og cytokrom P450-systemet'.	Klinisk monitorering af bivirkninger, samt evt. monitorering af antipsykotika koncentration
	Dynamiske interaktioner: Øget risiko for kardielle overlednings forstyrrelser ved samtidig behandling med lægemidler der forlænger QT intervallet, herunder SSRI'er, TCA, andre antipsykotika, lithium, antiarytmika, betablokker, calcium antagonist, visse makrolider og antihistaminer	Monitorering af EKG og beregning af QT intervallet
	Øget risiko for udvikling af serotnerg syndrom ved samtidig behandling med lægemidler (og rusmidler), der øger den serotonerge transmission	Klinisk monitorering
	Øget risiko for sedation ved kombination med sederende lægemidler (og rusmidler) så som hypnotika, opioider og antihistaminer	Klinisk monitorering
Antidepressiva		
Fluoxetin	Kinetiske interaktioner: Fluoxetin er substrat og samtidig potent hæmmer af CYP2D6, og i mindre grad CYP2C19 og CYP3A4. Da stoffet omsættes til aktiv metabolit forventes egenhæmningen kun at have begrænset klinisk betydning. Samtidig behandling med lægemidler der omsættes af CYP2D6, CYP3A4 og CYP2C19 kan dog medføre betydelige koncentrationsstigninger og øge risikoen for dosisafhængige bivirkninger. Paroxetin har ligeledes en hæmmende effekt på primært CYP2D6, hvilket kan medføre farmakokinetiske interaktioner med lægemidler der omsættes primært via dette enzym.	Klinisk monitorering af bivirkninger, samt evt. monitorering af lægemiddel koncentration
	Dynamiske interaktioner: Øget risiko for kardielle overlednings forstyrrelser ved samtidig behandling med lægemidler der forlænger QT intervallet, herunder andre SSRI'er, TCA, antipsykotika, lithium, antiarytmika, betablokker, calcium antagonist, visse makrolider og antihistaminer	Monitorering af EKG og beregning af QT intervallet
	Øget risiko for udvikling af serotnerg syndrom ved samtidig behandling med lægemidler (og rusmidler), der øger den serotonerge transmission	Klinisk monitorering