

Baggrundsnotat – appendix

Medicinsk behandling af bipolar lidelse hos børn og unge

Formål

Dette appendix er et uddrag af baggrundsnotatet og målrettet klinikerne, som varetager den medicinske behandling af børn og unge med bipolar lidelse. Der er fokus på kriterier for igangsætning og valg af medicinsk behandling, hvor behandling af børn og unge under 18 år adskiller sig fra voksne. For øvrige forhold henvises til baggrundsnotatet september 2015.

Metode

Gennemgang af evidens og anbefalingerne er baseret på GRADE-metoden. Der er gennemført en systematisk litteratursøgning, som medtager RCT publiceret frem til 4.6.2015. En oversigt over de inkluderede RCT fremgår sidst i appendix. For yderligere beskrivelse af kliniske spørgsmål, litteratursøgning mv. henvises til baggrundsnotatet.

Patientgrundlag

I alt fik 346 børn og unge under 19 år en diagnose med enkeltstående manisk episode/bipolar lidelse i hospitalspsykiatrien fra 1995 til 2012 (1). 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 (1). 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 (2). 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.

Lægemidler

Kun to lægemidler er aktuelt godkendt i Danmark til behandling af mani hos børn og unge, og ingen er specifikt godkendt til behandling af bipolar depression eller vedligeholdelsesbehandling. Flere antipsykotika, antiepileptika og antidepressiva er godkendt til børn og unge på andre indikationer, hvorfra der findes sikkerhedsdata. Fx adfærdsforstyrrelser, unipolar depression, skizofreni og epilepsi.

Lægemidler godkendt til børn og unge med bipolar lidelse i Danmark

- Aripiprazol er godkendt til børn fra 13 år til behandling af moderate til svære maniske episoder i op til 12 uger
- Ziprasidon er godkendt til behandling af mani eller blandingstilstand af moderat sværhedsgrad hos børn fra 10 år

Kriterier for igangsætning af behandling

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

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 irriterabilitet og hyperaktivitet (3). Børn med meget hyppige vredesudbrud og konstant (ikke-episodisk) irriterabilitet/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 (4).

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, irriterabilitet 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.

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 (1). 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 (4), CANMAT (5) og Helsedirektoratet (6). Den eneste guideline, som fokuserer alene på børn og unge er ACAAP (7), 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) (8-22).

I placebokontrollerede studier har aripiprazol (16), quetiapin (17), olanzapin (10), risperidon (11-13,21) og ziprasidon (14) vist effekt i behandling af mani. Der er i placebokontrollerede studier ikke fundet effekt af lithium (8,9), valproat (15,21), topiramet (18) samt oxacarbamazepin (19) 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 (9)) og det valgte diskontinueringsdesign (8).

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 (20), mens et andet studie fandt bedre effekt af valproat sammenlignet med topiramet (22).

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 (23,24). Det ene studie inkluderede imidlertid kun 32 patienter (24) og i det andet studie var der et højt placebo respons bl.a. da de inkluderede patienter led af mildere depressive tilstande (23). Et studie viste god effekt af kombinationsbehandling (olanzapin+fluoxetin) vs placebo (25).

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 inkluderes 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 (26), 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 (27). 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

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 (28,29).

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 (29). 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 (30).

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 (31). 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 (25).

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.

Anbefalinger for lægemiddelvalg

Bipolar lidelse I

Manisk episode

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.

Depressiv episode og vedligeholdelsesbehandling

Anbefalingen af lægemidler 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.

	BØRN og UNGE	VOKSNE	VOKSNE	
	Manisk episode	Depressiv episode	Vedligeholdelsesbehandling	
			Med formålet især 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 Risperidon	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> Olanzapin 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> Asenapin Haloperidol <u>Antiepileptika</u> Valproat*	<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 Clozapin Lurasidon Paliperidon <u>Antiepileptika</u> Carbamazepin 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 piger 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.

Bipolar lidelse II

Anbefalingen af lægemidler følger samme algoritme, som for voksne, idet effekten, pga. manglende evidens hos børn og unge, ekstrapoleres fra voksenstudier, hvor de gavnlige og skadelige virkninger af medicin er bedre belyst.

	VOKSNE	VOKSNE
	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 piger i den fertile alder pga. teratogenicitet.

ECT

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

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	Quetiapien 400 el. 600 mg	Placebo	3	YMRS	Signifikant bedre effekt af quetiapien 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 inkonklusiv.
DelBello 2006	BP (manic or mixed)	12-18	50	Quetiapien 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	Oplussen af maniske symptomer	Effekten var ikke signifikant forskellig fra placebo
Depressiv episode (3 studier)								
Del Bello 2009	Depression (BPI)	12-18	32	Quetiapien 300-600 mg	Placebo	8	CDRS-R	Effekt ikke forskellig fra placebo
Findling 2014	Depression (BPI, BPII)	10-17	193	Quetiapien 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

Referencer

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) Carlson GA, Klein DN. How to understand divergent views on bipolar disorder in youth. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:529-551.
- (4) NICE,. The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. 2014;185.
- (5) 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.
- (6) Helsedirektoratet, Avdeling psykisk helsevern og rus. 2012.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.

- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) 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.

- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) Medicinsk behandling af psykotiske tilstande. 2014.
- (30) 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.
- (31) Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open* 2015 Jun 12;5(6):e007711-2015-007711.