

National klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse

- med fokus på kombinationsbehandling

National klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse – med fokus på kombinationsbehandling.

© Sundhedsstyrelsen, år. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Angiv versionsnummer. Høringsversion 1.0

19.02.2014

Udgivet af Sundhedsstyrelsen

HØRINGSVERSION

Indhold

1	Indledning	8
1.1	Formål	8
1.2	Afgrænsning af patientgruppe	8
1.3	Målgruppe/brugere	8
1.4	Emneafgrænsning	8
1.5	Patientperspektivet	9
1.6	Juridiske forhold	9
2	Valg af medicinsk behandling som tillæg til vedligeholdelsesbehandling efter gennembrudsdepression ved bipolar lidelse	10
2.1	Baggrund for valg af spørgsmål	10
2.2	Generelt om beskrivelse af evidens og anbefalinger	12
2.2.1	Design af randomiserede studier	12
3	Den kliniske situation	13
3.1	Beskrivelse af den kliniske situation	13
4	Tillæg til lithium-behandling efter remitteret gennembrudsdepression ved bipolar lidelse	14
4.1	Fokuseret spørgsmål (1A-C)	14
4.2	Anbefaling	14
4.2.1	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	15
4.3	Litteratur	15
4.4	Gennemgang af evidens	16
4.5	Arbejdsgruppens overvejelser	17
5	Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med atypisk antipsykotikum efter remitteret gennembrudsdepression ved bipolar lidelse	19
5.1	Fokuseret spørgsmål (2A-C)	19
5.2	Anbefaling	19
5.2.1	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	19
5.3	Litteratur	20
5.4	Gennemgang af evidens	20
5.5	Arbejdsgruppens overvejelser	21
6	Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum efter remitteret gennembrudsdepression ved bipolar lidelse	23
6.1	Fokuseret spørgsmål (3A-F)	23
6.2	Anbefaling	24
6.2.1	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	24
6.3	Litteratur	24
6.4	Gennemgang af evidens	25
6.5	Arbejdsgruppens overvejelser	26
7	Referenceliste	29
8	Bilag	32
	Bilag 1: Baggrund	33
	Bilag 2: Implementering	34

Bilag 3: Monitorering	35
Bilag 4: Opdatering og videre forskning	36
Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode	37
Bilag 6: Fokuserede spørgsmål	38
Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	47
Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart	50
8.1 Søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines	50
8.2 Søgning efter systematiske reviews og meta-analyser	51
8.2.1 Søgning efter primærstudier (randomiserede, kontrollerede studier)	52
8.2.2 Søgning efter upublicerede studier (randomiserede, kontrollerede studier)	54
Bilag 9: Evidensvurderinger	56
SoF-tabeller	57
Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen	88
Arbejdsgruppen	88
Habilitetsforhold	88
Referencegruppen	88
Sekretariat	89
Peer review og offentlig høring	90

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org> og [bilag 7](#) og [9](#).

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Fordele ved interventionen vurderes at være marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens kan ikke udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

En svag/betinget anbefaling imod interventionen anvendes, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling kan også anvendes, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. En stærk anbefaling imod vil også typisk anvendes, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

For en uddybende beskrivelse se [bilag 7](#).

Centrale budskaber

↑ Overvej at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin (såfremt der har været effekt i en forudgående akut depressiv episode) i tillæg til igangværende lithium behandling (⊕⊕○○).

↓ Fortsæt kun undtagelsesvist vedligeholdelsesbehandling med valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon og oxcarbazepin i tillæg til igangværende lithium behandling, da der ikke er vist forebyggende effekt i forhold til depression (⊕⊕○○).

√ Det er god praksis at *påbegynde* vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin i tillæg til igangværende lithium behandling frem for valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon eller oxcarbazepin.

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum, da det er en klinisk erfaring, at disse kan fremkalde depression hos patienter med bipolar lidelse, og der er evidens for, at de medfører risiko for udvikling af ekstrapyramidale bivirkninger og tardive dyskinesier ved længerevarende behandling.

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva, da den gavnlige effekt er usikker, og det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for udvikling af manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med øvrige antipsykotika eller antikonvulsiva frem for de ovennævnte lægemidler, ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

↑ Overvej at *påbegynde* vedligeholdelsesbehandling med lithium i tillæg til igangværende behandling med et antipsykotikum frem for lamotrigin eller valproat (⊕○○○).

↑ Overvej at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med lithium eller lamotrigin (såfremt der har været effekt i en forudgående akut depressiv episode) i tillæg til igangværende behandling med et antipsykotikum frem for valproat (⊕○○○).

↓ Fortsæt kun undtagelsesvist vedligeholdelsesbehandling med valproat i tillæg til igangværende behandling med et antipsykotikum, da der ikke er vist forebyggende effekt i forhold til depression (⊕○○○).

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva, da den gavnlige effekt er usikker, og det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for udvikling af manisk episode.

✓ Det er ikke god praksis at kombinere to antipsykotika som vedligeholdelsesbehandling, da den gavnlige effekt er usikker, og det samtidig indebærer risiko for interaktioner og uacceptable skadevirkninger.

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med øvrige antikonvulsiva end lamotrigin og valproat ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

↑ Overvej at *påbegynde* vedligeholdelsesbehandling med lithium i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum frem for quetiapin, olanzapin, lamotrigin eller valproat (⊕○○○).

↑ Overvej at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med lithium, lamotrigin eller quetiapin (såfremt der har været effekt i en forudgående akut depression) i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Lithium, lamotrigin eller quetiapin anbefales i modsætning til valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon og oxcarbazepin (⊕○○○).

↓ Fortsæt kun undtagelsesvist vedligeholdelsesbehandling med valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon og oxcarbazepin i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum, da der ikke er sikker forebyggende effekt i forhold til depression (⊕○○○).

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum, da den gavnlige effekt er usikker, og der kan være risiko for udvikling af manisk episode.

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum, da der kan være risiko for udvikling af depressiv episode samt for ekstrapyramidale bivirkninger og tardive dyskinesier ved længerevarende behandling.

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med øvrige antipsykotika eller antikonvulsiva i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum frem alle ovennævnte lægemidler, som forebyggende behandling ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

1 Indledning

1.1 Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Denne nationale kliniske retningslinje omhandler et centralt aspekt af den medicinske vedligeholdelsesbehandling af patienter med bipolar lidelse, nemlig kombinationen af to lægemidler ved remission efter gennembrudsdepression.

1.2 Afgrænsning af patientgruppe

I Danmark anvendes International Classification of Diseases 10 (ICD-10), hvori diagnosen F31 "bipolar affektiv sindslidelse" indgår. Lidelsen er defineret ved tilstedeværelsen af mindst to affektive episoder, herunder mindst én hypomanisk eller manisk episode. Med det amerikanske diagnosesystem (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5. udgave¹ underinddeles bipolar lidelse i bipolar lidelse type I, defineret som bipolar lidelse med mindst én manisk episode, og bipolar lidelse type II defineret ved mindst én hypomanisk episode (og ingen tidligere maniske episoder).

Patientgruppen for denne kliniske retningslinje er voksne patienter med bipolar lidelse, som tidligere har haft mindst én manisk episode (svarende til bipolar lidelse type I i henhold til DSM-5), og som har udviklet depression trods forebyggende behandling med ét lægemiddel alene (en såkaldt gennembrudsdepression), og som herefter har opnået remission. Retningslinjen omhandler således ikke patienter med udelukkende hypomanier (svarende til DSM-5, bipolar lidelse type II), da overvejelserne vedrørende valg af behandling for den gruppe patienter er væsentligt anderledes.

1.3 Målgruppe/brugere

Målgruppen for retningslinjen er primært speciallæger i psykiatri, som bør varetage den forebyggende farmakologiske behandling af patienter med bipolar lidelse med behov for forebyggende behandling med flere lægemidler i kombination, indtil patienten har været stemningsneutral og velbefindende i en længere periode. Retningslinjen vil derudover være relevant for berørte faggrupper og beslutningstagere, ligesom patienter og pårørende kan bruge retningslinjen, når de i samråd med den behandlingsansvarlige læge, træffer beslutning om behandling.

1.4 Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Retningslinjen beskæftiger sig således med udvalgte dele af behandlingsindsatsen.

Denne retningslinje omhandler valget af kombinationsbehandling med to lægemidler som vedligeholdelsesbehandling hos patienter med bipolar lidelse. Specifikt vedrører den situationen, hvor patienten, på trods af forebyggende enkeltstofbehandling, har udviklet en depressiv episode med efterfølgende remission.

Retningslinjen omfatter således ét væsentligt og kompliceret område af medicinsk behandling af bipolar lidelse, hvor den kliniske praksis er varierende. Retningslinjen har af begrænsningsmæssige årsager ikke kunnet omfatte øvrige områder indenfor udredning, diagnostik og ikke-farmakologiske behandlingsformer, herunder psykologiske. Endvidere omfatter retningslinjen ikke behandling ved de akutte tilstande ved bipolar lidelse, dvs. mani, depression og blandingstilstande, eller den farmakologiske vedligeholdelsesbehandling i monoterapi. Retningslinjen omfatter endvidere ikke børn, unge eller gravide med bipolar lidelse.

Bipolar lidelse har varierende fremtrædelsesformer, og der er store individuelle forskelle i effekt og bivirkninger af lægemidlerne. Patienterne har behov for langvarig vedligeholdelsesbehandling med henblik på forebyggelse af nye sygdomsperioder. Det er derfor vigtigt – med udgangspunkt i den foreliggende evidens og den enkelte patients sygdomsbillede, tidligere behandlingsforløb og individuelle præferencer – at finde det lægemiddel eller den kombination af lægemidler, som gavner patienten bedst.

Retningslinjen tager udgangspunkt i 11 fokuserede spørgsmål, som samles under tre overordnede spørgsmål:

Fokuseret spørgsmål 1 (A-C): Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med lithium, tillige behandles med et antipsykotikum, et antikonvulsivum eller et antidepressivum?

Fokuseret spørgsmål 2 (A-C): Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med et atypisk antipsykotikum, tillige behandles med et antikonvulsivum, et antidepressivum eller lithium?

Fokuseret spørgsmål 3 (A-F): Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum, tillige behandles med et antidepressivum, et andet antikonvulsivum, lithium eller et antipsykotikum?

1.5 Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i [bilag 10](#).

1.6 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede ud-sagen med inddragelse af relevant sagkundskab.

Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer.

ner. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

2 Valg af medicinsk behandling som til-læg til vedligeholdelsesbehandling efter gennembrudsdepression ved bipolar lidelse

Baggrunden for valget af ovenstående 11 fokuserede spørgsmål beskrives i det følgende.

2.1 Baggrund for valg af spørgsmål

Bipolar lidelse forekommer hos omkring 1 % af befolkningen svarende til, at ca. 40.000 af voksne danskere lider af sygdommen (her forstået som DSM-5 bipolar lidelse type I). Sygdomsepisoder, både maniske og depressive, 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 selvmord².

Depressive episoder er hyppigere end maniske episoder ved bipolar lidelse - patienterne har depressive symptomer en tredjedel af tiden, tre gange mere end maniske symptomer^{3,4}. Risikoen for nye episoder øges efter hver episode, uanset om disse er maniske eller depressive⁵.

Internationale guidelines peger på, at akut depression ved bipolar lidelse fortrinsvist kan behandles i monoterapi med lithium, lamictal eller quetiapin, mens der er begrænset viden om effekten af samtidig behandling med to eller flere lægemidler i kombination^{6,7}. Antidepressiv medicin frarådes i monoterapi og er kontroversielt som kombinationsbehandling med andre lægemidler^{6,8}. Endvidere kan bipolar depression behandles med elektrostimulationsbehandling ECT.

Lithium udgør hjørnестenen i vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse⁹. Øvrige behandlingsmuligheder er antipsykotika, antikonvulsiva og eventuelt antidepressiva. En dansk klaringsrapport har redegjort for vedligeholdelsesbehandling i monoterapi med lithium og antikonvulsiva, hvortil henvises¹⁰. Det er dog kun et fåtal af patienterne, der tolererer eller har tilstrækkelig effekt af behandling med ét givent lægemiddel alene – hovedparten vil, trods relevant vedligeholdelsesbehandling med ét lægemiddel i monoterapi, udvikle en ny affektiv episode, i de fleste tilfælde en depression – en såkaldt gennembrudsdepression.

Der er uklarhed om den farmakologiske behandling i denne situation. Mens det kan være en mulighed at skifte præparat til et andet præparat med virkning på forebyggelse af nye episoder, viser erfaringen dog, at de færreste patienter kan fastholdes i monoterapi, og at det ofte er nødvendigt med kombinationsbehandling. Det er således vist i randomiserede undersøgelser, at kun 40 % af patienter i behandling med lithium og 30 % af patienter i behandling med valproat forbliver i behandling i monoterapi efter to år¹¹. Et dansk randomiseret studie har for nylig bekræftet, at monoterapi over tid er en undtagelse i den forebyggende behandling af bipolar lidelse¹². Danske observationelle, landsdækkende studier har vist, at kun ca. 10 % af patienter fortsætter behandling med hhv. lamotrigin eller valproat i monoterapi over 5 år, mens tilsvarende tal er ca. 20 % for lithium^{13,14}.

Nærværende retningslinje omhandler alene kombinationsbehandling, som for de fleste patienter er nødvendig i løbet af sygdommen, og altså ikke skift fra ét lægemiddel i monoterapi til et andet (præparatskift). Det forudsættes således, at det ikke har været muligt for den givne patient at finde et effektivt lægemiddel i monoterapi. Det forudsættes dog samtidigt, at der på trods af gennembrudsdepression har været en vis forebyggende effekt af det primære lægemiddel. Ofte er gennembruds-episoder under monoterapi med f.eks. lithium således mildere og mindre hyppige end uden behandlingen.

Patienter, som netop er remitteret fra en aktuel depressiv episode, har øget risiko for udvikling af fremtidige depressive episoder i forhold til maniske episoder. Derfor skal vedligeholdelsesbehandling efter gennembrudsdepression tilrettelægges, så den bedst muligt forebygger nye depressive episoder¹⁵. Den kombinerede behandling skal dog ud over særligt at kunne forebygge depressive episoder også have en vis forebyggende effekt i forhold til fremtidige maniske episoder og blandingstilstande, delvis afhængig af eventuel dominans af tidligere episoder af bestemt polaritet.

Nærværende retningslinje har systematisk evalueret mulige kritiske bivirkninger (vægtøgning, sedation, tardive dyskinesier, nyrepåvirkning (ved lithium), død og selvmord), men beskriver ikke systematisk alle bivirkninger. I den kliniske situation er det dog vigtigt at belyse og monitorere alle bivirkninger. For detaljeret beskrivelse af bivirkninger og monitorering henvises til produktresuméer for de enkelte præparater (www.produktresume.dk og på [European Medicines Agency's hjemmeside](http://www.ema.europa.eu)) samt til tidligere klaringsrapport og nyligt review vedrørende lithium og antikonvulsiva^{10,16} og til RADS-rapport vedrørende antipsykotika¹⁷. Bivirkninger indberettes til Sundhedsstyrelsen (www.meldenbivirkning.dk).

Medicinsk behandling ved bipolar lidelse kan aldrig stå alene. Det er væsentligt, at den enkelte patients sygehistorie gennemgås grundigt med særlig opmærksomhed på patientens alder, debuttidspunkt, ønsker om evt. graviditet, sociale forhold, ef-

fekt og bivirkninger af tidligere behandling, fysisk helbred og psykosocial stress. Sygdomserkendelse og adhærens til den farmakologiske behandling er en betydelig udfordring, idet en stor andel af patienterne ophører i utide ¹⁸.

I henhold til en MTV udgivet af Sundhedsstyrelsen bør patienter ved debut af bipolar lidelse henvises til specialklinikker for affektive lidelser (Kompetencecentre for Affektive lidelser) ¹⁹ med henblik på at identificere den bedste vedligeholdelsesbehandling for den enkelte patient og med henblik på deltagelse i gruppepsykoedukation eller anden psykologisk behandling. En sådan kombineret medicinsk og psykologisk behandling kort efter debut af sygdommen, forbedrer markant prognosen, med nedsat risiko for udvikling af nye episoder ^{20,21} og indlæggelse ²². Systematisk gruppebaseret psykoedukation synes at have en selvstændig forebyggende effekt, foruden at den øger adhærens til medicinsk behandling ^{20,22}, også hos yngre voksne ²³.

2.2 Generelt om beskrivelse af evidens og anbefalinger

I den følgende gennemgang af litteratur og evidens, som ligger til grund for anbefalingerne i retningslinjen, beskrives først anbefalinger, som efterfølges af praktiske råd og særlige patientovervejelser. Dernæst gennemgås litteraturen og efterfølgende evidensen, der ligger til grund for anbefalingerne.

Som udgangspunkt har arbejdsgruppen belyst de fokuserede spørgsmål ud fra stofklasser (lithium, antipsykotika, antikonvulsiva og antidepressiva). I det omfang det ikke var muligt at generalisere fund fra enkeltstoffer til stofklasser, er spørgsmålene dernæst belyst ud fra enkeltstoffer inden for hver stofklasse. For klassen antidepressiva gælder, at evidensen er særligt sparsom med kun to placebokontrollerede randomiserede studier, hvoraf begge har inkluderet samme tricycliske antidepressivum.

Alle guidelines og systematiske reviews af vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse blev identificeret. Kvaliteten af disse i alt 25 publikationer blev herefter systematisk vurderet. Da ingen af disse publikationer opfyldte de valgte kvalitetskriterier blev der suppleret med en systematisk søgning af de originale randomiserede studier af vedligeholdelsesbehandling. Disse blev herefter kvalitetsvurderet, ligesom der blev udarbejdet meta-analyser på baggrund af disse studier. For oversigt over litteratursøgningen henvises til [bilag 8](#).

Data fra ovennævnte studier er søgt verificeret eller suppleret med data fra regulatoriske myndigheder og lægemiddelfirmaernes egne databaser. Upublicerede studier er søgt i relevante databaser og lægemiddelfirmaernes egne databaser (se flow chart i [bilag 8](#)).

For detaljeret gennemgang af fremgangsmåden for udarbejdelse af retningslinjen henvises til Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer ([se bilag 5](#)).

2.2.1 Design af randomiserede studier

Hovedparten af de randomiserede studier var initieret og sponsoreret af medicinalfirmaer. Størstedelen af studierne har benyttet et såkaldt ”beriget” seponeringsdesign, hvori patienter i en akut sygdomsfase (index-episode) blev behandlet med det

pågående 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 pågående 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 overestimeres²⁴. Antipsykotika anbefales generelt seponeret over uger til flere måneder¹⁷, men er i de berigede studier enten seponeret umiddelbart eller trappet ud over én til to uger, hvilket hos de fleste patienter medfører seponeringssymptomer.

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. I nærværende retningslinje tillægges evidensen fra berigede studier en værdi i anbefalinger vedrørende *fortsættelse* af en behandling, der har været givet og har haft en vis effekt i en forudgående akut sygdomsfase. Modsat kan resultater fra berigede studier ikke inddrages som evidensgrundlag i anbefalinger vedrørende *påbegyndelse* af behandling, som ikke har været givet i en forudgående akut sygdomsfase. For denne situation er der givet en god praksis-anbefaling. Retningslinjen skelner således mellem at *fortsætte* og *påbegynde* behandling som vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse.

For yderligere beskrivelse af evidensgrundlaget henvises til [bilag 5](#).

3 Den kliniske situation

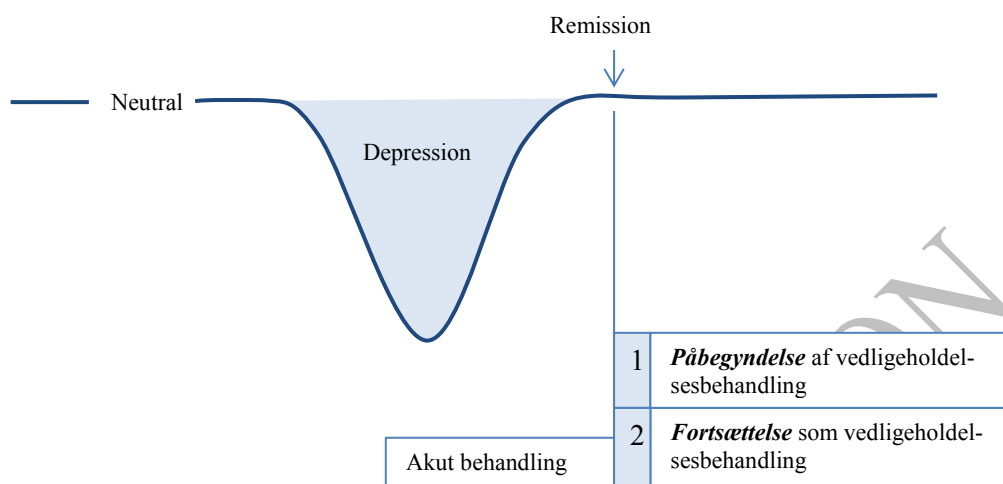
3.1 Beskrivelse af den kliniske situation

Hvis en patient får en gennembrudsdepression på vedligeholdelsesbehandling i monoterapi, bør det altid afklares, om det skyldes manglende adhærens. Såfremt det ikke er tilfældet, kan der herefter være tale om to forskellige kliniske situationer:

- 1) Patienten kan opnå remission uden ændring af den farmakologiske behandling - spontant, ved psykoterapeutisk behandling, eller ved behandling med elektrostimulationsbehandling (ECT).
- 2) Patienten kan opnå remission ved at tillægge et supplerende lægemiddel med effekt på bipolar depression.

Efter opnået remission ved situation

- 1) kan der være indikation for at **påbegynde** vedligeholdelsesbehandling med et lægemiddel i tillæg til det primære lægemiddel.
- 2) kan der være indikation for at **fortsætte** behandling med det tillagte supplerende lægemiddel som vedligeholdelsesbehandling.



4 Tillæg til lithium-behandling efter remitteret gennembrudsdepression ved bipolar lidelse

4.1 Fokuseret spørgsmål (1A-C)

Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med lithium, tillige behandles med et antipsykotikum, et antikonvulsivum eller et antidepressivum?

4.2 Anbefaling

↑ Overvej at **fortsætte** vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin (såfremt der har været effekt i en forudgående akut depressiv episode) i tillæg til igangværende lithium behandling (⊕⊕○○).

↓ Fortsæt kun undtagelsesvist vedligeholdelsesbehandling med valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon og oxcarbazepin i tillæg til igangværende lithium behandling, da der ikke er vist forebyggende effekt i forhold til depression (⊕⊕○○).

✓ Det er god praksis at **påbegynde** vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin i tillæg til igangværende lithium behandling frem for valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon eller oxcarbazepin.

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum, da det er en klinisk erfaring, at disse kan fremkalde depression hos patienter med bipolar lidelse, og der er evidens for, at de medfører risiko for udvikling af ekstrapyramidale bivirkninger og tardive dyskinesier ved længerevarende behandling.

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva, da den gavnlige effekt er usikker, og det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for udvikling af manisk episode.

✓ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med øvrige antipsykotika eller antikonvulsiva frem for de ovennævnte lægemidler, ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

4.2.1 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

I spørgsmålet om valg af vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin kan indgå flere overvejelser:

Ved særligt ønske om udover forebyggelse af depressive episoder også at forebygge maniske episoder, kan det særligt overvejes at behandle med quetiapin.

Såfremt det er væsentligt at undgå vægtøgning eller sedation, kan det særligt overvejes at behandle med lamotrigin.

4.3 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 27 randomiserede kontrollerede studier, n=7203, som sammenligner et antipsykotikum, et antikonvulsivum eller et antidepressivum med placebo. To af studierne indeholdt desuden en direkte sammenligning mellem to forskellige antipsykotika (olanzapin vs. paliperidon og olanzapin vs. risperidon). Nitten af studierne inkluderede udelukkende bipolar I-patienter, seks studier inkluderede både type I- og II-patienter, og to studier specificerede ikke typen.

I 15 af de inkluderede RCT'er blev behandlingen givet som add-on, i 12 studier som monoterapi. I add-on studierne var co-medicineringen med lithium alene i fire studier, valproat alene i ét studie, valproat/lithium i fem studier, lamotrigin i to studier, uspecificeret 'mood stabilizer' i ét studie og vanlig behandling i to studier. To af studierne indeholdt en ikke-beriget behandlingsarm, alle øvrige studiearme var beriget for enten effekt eller tolerabilitet af det undersøgte præparat. Index-episoden var mani/blandingstilstand i 12 af studierne, depression i 5 studier og i 10 studier var index-episoden forskellige typer episoder.

Resultaterne af meta-analyser for hhv. antipsykotika (meta-analyse 7.5) og antikonvulsiva (meta-analyse 5.5) over for placebo på effektmålet ny affektiv episode var sammenligneligt mellem add-on studier og studier af monoterapi. Der kan dog være en forskel, men det vurderes, at det har mindre betydning om behandlingen gives som monoterapi i forhold til at give behandlingen som tillægsbehandling, og

derfor blev også monoterapi studier inkluderet i evidensgrundlaget. Dette førte ikke til en generel nedgradering af evidenskvaliteten. Pga. lavt studie antal var en lignende meta-analyse for antidepressiva ikke meningsfuld. Her fandt to studier af add-on behandling dog ikke signifikant effekt på forebyggelse af ny affektiv episode i forhold til placebo.

I tre studier af antipsykotika, som inkluderede patienter i både en depressiv og en manisk index-episode, fandtes ingen samlet forskel i signalet over for placebo på effektmålet ny affektiv episode mellem patienter med depressiv index-episode og patienter med manisk index-episode (meta-analyse 9.2). Der kan dog være en forskel, men det vurderes, at index-episoden har mindre betydning i forhold til effektmålet ny affektiv episode. Derfor inkluderes også studier med patienter med manisk index-episode. Dette førte ikke generelt til en nedgradering af evidenskvaliteten.

4.4 Gennemgang af evidens

Effektmålene død og selvmord var sparsomt rapporteret i studierne, med få events og relativt små studiepopulationer for begge effektmål.

Det vurderedes, at der var betydelig heterogenitet mellem studier af antipsykotika og antikonvulsiva, hvorfor det blev besluttet at undersøge hvert stof inden for disse klasser.

Blandt antipsykotika vurderedes stofferne aripiprazol ([SoF Tabel 2](#)), olanzapin ([SoF Tabel 3](#)), quetiapin ([SoF Tabel 6](#)) og risperidon ([SoF Tabel 7](#)) at have effekt i sammenligning med placebo på forebyggelse af ny affektiv episode. Stofferne ziprasidon ([SoF Tabel 9](#)) og paliperidon ([SoF Tabel 10](#)) var undersøgt i hvert ét studie, og kvaliteten af evidensen for effekt på forebyggelse af ny affektiv episode var lav, med effektstørrelser som grænsede til ingen effekt over for placebo. Perfenazin ([SoF Tabel 8](#)) var undersøgt i ét studie, hvori man ikke kunne udelukke en væsentligt øget forekomst af nye affektive episoder i forhold til placebo.

Blandt antikonvulsiva fandtes en effekt af stofferne lamotrigin ([SoF Tabel 4](#)) og valproat ([SoF Tabel 5](#)) på effektmålet ny affektiv episode. Oxcarbazepin ([SoF Tabel 11](#)) var undersøgt i ét enkelt studie med meget lille, grænsende til ingen, effekt på forebyggelse af ny affektiv episode og meget lav kvalitet af evidens.

Der fandtes ikke for antidepressivummet imipramin ([SoF Tabel 12](#)) effekt på forebyggelse af ny affektiv episode eller ny depressiv episode. Det kunne ikke udelukkes, at imipramin øger risikoen for ny manisk episode.

Blandt ovenstående stoffer med effekt på forebyggelse af ny affektiv episode over for placebo fandtes effekt på forebyggelse af ny depressiv episode for kun quetiapin og lamotrigin. Meta-analysen af tre studier af olanzapin over for placebo viste netop ikke overordnet signifikant effekt på forebyggelse af depression, men et nyt studie, hvori olanzapin indgik som en ikke-beriget behandlingsarm, viste favorabel effekt for olanzapin. Olanzapin skønnes derfor samlet set at have en mulig effekt på forebyggelse af depressiv episode. Sammenligneligt hermed var der ikke i meta-analysen en samlet effekt for valproat på effektmålet ny depressiv episode, men der indgik et studie, hvori valproat-behandlingsarmen ikke var beriget. Dette blev tillagt vægt, og arbejdsgruppen skønnede, at der samlet set er en mulig effekt

af valproat på forebyggelse af ny depressiv episode. Der var effekt på forebyggelse af ny manisk episode for aripiprazol, olanzapin, quetiapin og risperidon, men ikke for lamotrigin og valproat.

Der var ikke sikkert øget forekomst af død eller selvmord for hverken aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon, lamotrigin eller valproat. Forekomsten af sedation var øget ved behandling med olanzapin og quetiapin, og der var øget risiko for vægtøgning med over 7 % af kropsvægten ved behandling med olanzapin, quetiapin og valproat.

I studier med direkte sammenligning af to præparater fandtes olanzapin mere effektivt at forebygge ny affektiv episode sammenlignet med hhv. paliperidon og risperidon i to studier, mens der ikke var sikker forskel på øvrige effektmål.

For detaljeret gennemgang af evidensen henvises til [bilag 9](#).

4.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Hovedparten af evidensen stammer fra berigede designs med behandling givet i monoterapi og hos patienter med depressiv, men også manisk index-episode. Evidensen i sammenligninger over for placebo i berigede designs var af moderat til høj kvalitet. I en efterfølgende anvendelse af denne evidens i sammenligninger mellem forskellige klasser og stoffer blev der foretaget yderligere nedgradering af kvaliteten på baggrund af indirekte sammenligninger, førende til lav til moderat evidenskvalitet for alle effektmål. Yderligere kan seponeringsdesignet muligvis betyde, at studierne overestimerer den gavnlige effekt af behandlingen.

Evidensen fra berigede designs kan kun med usikkerhed generaliseres til patienter, der ikke har været behandlet med samt responderet på eller tolereret et givent stof i en forudgående akut sygdomsfase. Der foreligger ikke relevant evidens for påbegyndelse af behandling. Der blev derfor givet god praksis-anbefalinger i disse situationer. Såfremt der *fortsættes* med en behandling, der i en forudgående akut sygdomsfase har haft effekt, kan evidensen for anbefalingerne betragtes som relevant, og der er for denne situation givet en evidensbaseret anbefaling.

Særligt for antidepressiva er evidensen meget sparsom med kun to placebokontrollerede studier, hvoraf

begge var med et tricyklisk antidepressivum.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger

For de anbefalede stoffer skønnes effekten på forebyggelse af nye affektive episoder, herunder depressive episoder, at opveje eventuelle skadevirkninger. For nogle patienter med stærkt øget risiko for metaboliske sygdomme kan denne balance dog være anderledes for stoffer, der på trods af gavnlig effekt medfører øget risiko for vægtøgning.

Effekten af antidepressiva som forebyggende behandling er usikker. Hvorvidt forebyggende behandling med antidepressiva hos patienter med bipolar lidelse øger risikoen for mani eller inducerer sygdomsmæssig ustabilitet er omdiskuteret²⁵.

Værdier og præferencer

Det skønnes, at flertallet af patienterne vil finde forebyggelse af ny affektiv episode, uanset polaritet, som det væsentligste effektmål og at specifik forebyggelse af enten mani eller depression for de fleste patienter vil være sekundært. Der kan dog være forskellige præferencer afhængigt af tidligere sygdomsforløb og patientens egne ønsker.

Risikoen for udvikling af bivirkninger kan være meget forskellig. For patienter med øget risiko for udvikling af metaboliske sygdomme vil det være mere væsentligt at vælge præparater med lav risiko for vægtøgning, mens andre forhold kan tale for, at man vægter behandling med lav risiko for sedation. Man bør ved behandling af kvinder i fertil alder være særlig opmærksom på, at valproat medfører øget risiko for graviditetskomplikationer og kongenitte malformationer.

Tidligere behandlingseffekt af en given behandling kan tale for at vælge behandlingen, uanset at der gennemsnitligt ikke har kunnet påvises effekt eller kun ringe effekt i randomiserede undersøgelser.

Generelt er gruppen af patienter med bipolar lidelse meget heterogen og mange individuelle præferencer og værdier kan have betydning for valg af behandling.

Andre overvejelser

5 Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med atypisk antipsykotikum efter remitteret gennembrudsdepression ved bipolar lidelse

5.1 Fokuseret spørgsmål (2A-C)

Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med et atypisk antipsykotikum, tillige behandles med et antikonvulsivum, et antidepressivum eller lithium?

5.2 Anbefaling

↑ Overvej at *påbegynde* vedligeholdelsesbehandling med lithium i tillæg til igangværende behandling med et antipsykotikum frem for lamotrigin eller valproat (⊕○○○).

↑ Overvej at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med lithium eller lamotrigin (såfremt der har været effekt i en forudgående akut depressiv episode) i tillæg til igangværende behandling med et antipsykotikum frem for valproat (⊕○○○).

↓ Fortsæt kun undtagelsesvist vedligeholdelsesbehandling med valproat i tillæg til igangværende behandling med et antipsykotikum, da der ikke er vist forebyggende effekt i forhold til depression (⊕○○○).

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva, da den gavnlige effekt er usikker, og det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for udvikling af manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at kombinere to antipsykotika som vedligeholdelsesbehandling, da den gavnlige effekt er usikker, og det samtidig indebærer risiko for interaktioner og uacceptable skadevirkninger.

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med øvrige antikonvulsiva end lamotrigin og valproat ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

5.2.1 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

I spørgsmålet om at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med lamotrigin eller lithium kan indgå flere overvejelser:

Ved særligt ønske om, udover forebyggelse af depressive episoder, også at forebygge maniske episoder, kan særligt overvejes behandling med lithium.

Såfremt det er væsentligt at undgå vægtøgning kan det særligt overvejes at behandle med lamotrigin.

5.3 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 13 RCT'er, n=3047, sammenlignende et antikonvulsivum, et antidepressivum eller lithium med placebo. Elleve RCT'er, n=2427, indeholdt en direkte sammenligning af antidepressiva eller antikonvulsiva over for lithium. Syv studier inkluderede udelukkende bipolar I-patienter, syv studier inkluderede både type I- og II-patienter, og fire studier specificerede ikke typen. Herudover indgik et kohortestudie blandt 2,7 millioner svenskere, hvori forekomsten af lithium-induceret kronisk nyresvigt blev sammenlignet med forekomsten i normalbefolkningen samt en meta-analyse af glomerulær filtrationsrate hos patienter efter længerevarende lithium-behandling, inkluderende fem studier, n=679.

I seks af de inkluderede RCT'er blev behandlingen givet som add-on, i de resterende studier som monoterapi. I add-on studierne var co-medicineringen med lithium alene i fire studier, lamotrigin i ét studie og vanlig behandling i ét studie. Ni af studierne indeholdt en ikke-beriget behandlingsarm, heraf seks undersøgende lithium, alle øvrige studier var beriget for effekt eller tolerabilitet for det undersøgte præparat. Index-episoden var mani/blandingstilstand i fire af studierne, depression i fire studier, og i 11 studier var index-episoden forskellige typer episoder.

Pga. et lavt antal studier inden for hver stofklasse og herunder få studier med hhv. manisk index-episode og behandling som add-on, var det ikke muligt at lave meta-analyser sammenlignende monoterapi og add-on behandling og effekten af index-episode på effektmålet ny affektiv episode. Både monoterapistudier og studier med patienter i manisk eller uspecificeret index-episode er inkluderet.

5.4 Gennemgang af evidens

Effektmålene død og selvmord var sparsomt rapporteret i studierne med få events og relativt små studpopulationer for begge effektmål.

Det vurderedes, at der var betydelig heterogenitet mellem studier af antikonvulsiva, hvorfor det blev besluttet at undersøge hvert stof inden for denne stofklasse.

I direkte sammenligning mellem lithium og hhv. carbamazepin ([SoF Tabel 18](#)), lamotrigin ([SoF Tabel 15](#)) og valproat ([SoF Tabel 16](#)) fandtes ingen forskel på effektmålet ny affektiv episode mellem nogle af stofferne og lithium. Lamotrigin var mere effektivt end lithium i forhold til at forebygge depressive episoder, men der indgik studier, hvori lamotrigin behandlingsarmen og ikke lithium behandlingsarmen var beriget. Der var ingen forskel stofferne imellem i forhold til forebyggelse af maniske episoder. Der var ikke sikker forskel på øvrige effektmål, herunder død og selvmord.

I placebokontrollerede studier fandtes blandt antikonvulsiva en effekt af lamotrigin ([SoF Tabel 4](#)) og valproat ([SoF Tabel 5](#)) på effektmålet ny affektiv episode. Oxcarbazepin ([SoF Tabel 11](#)) var undersøgt i ét enkelt studie med meget lille, grænsende til ingen, effekt på forebyggelse af ny affektiv episode og meget lav kvalitet af evidens. Lithium havde ligeledes effekt på forebyggelse af ny affektiv episode ([SoF Tabel 1](#)).

Der fandtes ikke for antidepressivummet imipramin ([SoF Tabel 12](#)) effekt på forebyggelse af ny affektiv episode eller ny depressiv episode, mens det ikke kan udelukkes, at imipramin øger risikoen for ny manisk episode.

Blandt lamotrigin, valproat og lithium fandtes effekt på forebyggelse af ny depressiv episode for lamotrigin og lithium. Der var ikke i meta-analysen en samlet effekt for valproat på effektmålet ny depressiv episode, men der indgik et studie, hvori valproat behandlingsarmen ikke var beriget. Dette blev tillagt vægt, og arbejdsgruppen skønnede, at der samlet set er en mulig effekt af valproat på forebyggelse af ny depressiv episode. Der var ikke effekt på forebyggelse af manisk episode for lamotrigin, men for lithium, og der vurderedes også at være effekt for valproat.

Der observeredes ikke øget forekomst af død eller selvmord ved behandling med hverken lamotrigin, valproat eller lithium. Forekomsten af sedation var ikke sikkert øget ved behandling med hverken lamotrigin, valproat eller lithium. Behandling med valproat og lithium, men ikke lamotrigin, medførte øget risiko for vægtøgning med over 7 % af kropsvægten. Langvarig behandling med lithium over mange år medfører sandsynligvis en lille risiko for alvorlig nedsat nyrefunktion.

For detaljer henvises til evidensprofiler og meta-analyser i [bilag 9](#).

5.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Hovedparten af evidensen for lamotrigin og valproat stammer fra berigede designs med behandling givet i monoterapi og hos patienter med index-episode af depressiv eller blandet type. Yderligere kan seponeringsdesignet muligvis betyde, at studierne overestimerer den gavnlige effekt af behandlingen.

Størstedelen af evidensen for lithium er fra ikke-berigede studiearme, hvilket øger kvaliteten af evidensen 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. Lithium var i direkte sammenlignende studier akkurat ikke signifikant bedre end antikonvulsiva i forhold til at forebygge ny affektiv episode, disse studier var dog for en stor

Evidensen fra berigede designs kan kun med usikkerhed generaliseres til patienter, der ikke har været behandlet med samt responderet på eller tolereret et givent stof i en forudgående akut sygdomsfase. Såfremt behandlingen *påbegyndes* uden at have haft effekt i en forudgående sygdomsfase forinden, er den foreliggende evidens derfor svag, og anbefalingerne kan betragtes som svagere. Såfremt der *fortsættes* en behandling, der i en forudgående akut sygdomsfase har haft effekt, kan evidensen for anbefalingerne betragtes som stærkere.

Særligt for antidepressiva er evidensen meget sparsom med kun to placebokontrollerede studier, hvoraf begge var med et tricyklisk antidepressivum.

22 / 90

som det væsentligste effektmål og at specifik forebyggelse af enten mani eller depression for de fleste patienter vil være sekundært. Der kan dog være forskellige præferencer afhængig af tidligere sygdomsforløb og patientens egne ønsker.

Risikoen for udvikling af bivirkninger kan være meget forskellig. For patienter med øget risiko for udvikling af metaboliske sygdomme vil det være mere væsentligt, at vælge præparater med lav risiko for vægtøgning, mens patienter med øget risiko for nedsat nyrefunktion kan overveje en behandling, der ikke medfører påvirkning af nyrefunktionen.

Tidligere behandlingseffekt af en given behandling kan tale for at vælge behandlingen, uanset at denne for de fleste har ringe eller ingen effekt.

Generelt er gruppen af patienter med bipolar lidelse meget heterogen og mange individuelle præferencer og værdier kan have betydning for valg af behandling.

Andre overvejelser

6 Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum efter remitteret gennembrudsdepression ved bipolar lidelse

6.1 Fokuseret spørgsmål (3A-F)

Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum, tillige behandles med et antidepressivum, et andet antikonvulsivum, lithium eller et atypisk antipsykotikum?

6.2 Anbefaling

↑ Overvej at *påbegynde* vedligeholdelsesbehandling med lithium i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum frem for quetiapin, olanzapin, lamotrigin eller valproat (⊕○○○).

↑ Overvej at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med lithium, lamotrigin eller quetiapin (såfremt der har været effekt i en forudgående akut depression) i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Lithium, lamotrigin eller quetiapin anbefales i modsætning til valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon og oxcarbazepin (⊕○○○).

↓ Fortsæt kun undtagelsesvist vedligeholdelsesbehandling med valproat, olanzapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon, ziprasidon og oxcarbazepin i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum, da der ikke er sikker forebyggende effekt i forhold til depression (⊕○○○).

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum, da den gavnlige effekt er usikker, og der kan være risiko for udvikling af manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum, da der kan være risiko for udvikling af depressiv episode samt for ekstrapyramidale bivirkninger og tardive dyskinesier ved længerevarende behandling.

√ Det er ikke god praksis at *påbegynde* eller *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med øvrige antipsykotika eller antikonvulsiva i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum frem alle ovennævnte lægemidler, som forebyggende behandling ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

6.2.1 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

I spørgsmålet om at *fortsætte* vedligeholdelsesbehandling med lamotrigin, lithium eller quetiapin kan indgå flere overvejelser:

Ved særligt ønske om udover forebyggelse af depressive episoder også at forebygge maniske episoder, kan særligt overvejes tillægsbehandling med lithium eller quetiapin frem for lamotrigin.

Såfremt det er væsentligt at undgå vægtøgning, kan særligt overvejes tillægsbehandling med lamotrigin frem for lithium eller quetiapin.

6.3 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 28 randomiserede kontrollerede studier (RCT), n=7409, sammenlignende et antipsykotikum, et antikonvulsivum,

lithium eller et antidepressivum med placebo. I alt elleve RCT'er, n=1669, indeholdt en direkte sammenligning af antidepressiva, antipsykotika eller antikonvulsiva overfor lithium. To studier indeholdt desuden en direkte sammenligning mellem to forskellige antipsykotika (olanzapin vs. paliperidon og olanzapin vs. risperidon). 21 af studierne inkluderede udelukkende bipolar I-patienter, otte studier inkluderede både type I- og II-patienter, og fire studier specificerede ikke typen. Herudover indgik et kohorte-studie blandt 2,7 millioner svenskere, hvori forekomsten af lithium-induceret kronisk nyresvigt blev sammenlignet med forekomsten i normalbefolkningen.

I 15 af de inkluderede RCT'er blev behandlingen givet som add-on, i 18 studier som monoterapi. I add-on studierne var co-medicineringen med lithium alene i fire studier, valproat alene i ét studie, valproat/lithium i fem studier, lamotrigin i to studier, uspecificeret 'mood stabilizer' i ét studie og vanlig behandling i to studier. Ti af studierne indeholdt en ikke-beriget behandlingsarm, alle øvrige studiearme var beriget for effekt eller tolerabilitet for det undersøgte præparat. Index-episoden var mani/blandingstilstand i 13 af studierne, depression i fem studier og i 15 studier var index-episoden forskellige typer episoder.

Signalet for både antipsykotika (meta-analyse 7.5) og antikonvulsiva (meta-analyse 5.5) over for placebo på effektmålet ny affektiv episode, var sammenlignelig mellem add-on studier og studier af monoterapi. Der kan dog være en forskel, men det vurderes, at det har mindre betydning, om behandlingen gives som monoterapi i forhold til at give behandlingen som tillægsbehandling. Derfor blev også monoterapi-studier inkluderet i evidensgrundlaget, hvilket ikke generelt førte til nedgradering af evidenskvaliteten. Det var pga. lavt studie-antal og små grupper ikke muligt at lave tilsvarende meta-analyser for lithium og antidepressiva.

I tre studier inkluderende patienter i både en depressiv og en manisk index-episode fandtes ingen samlet forskel i signalet overfor placebo på effektmålet ny affektiv episode mellem patienter med depressiv index-episode og patienter med manisk index-episode (meta-analyse 9.2). Der kan dog være en forskel, men det vurderes, at index episoden har mindre betydning i forhold til at forebygge ny affektiv episode og derfor inkluderes også studier med patienter med manisk index-episode. Dette førte ikke generelt til en nedgradering til evidenskvaliteten.

6.4 Gennemgang af evidens

I studier med direkte sammenligning af to antipsykotika fandtes olanzapin mere effektivt at forebygge ny affektiv episode sammenlignet med hhv. paliperidon og risperidon i to studier, mens der ikke var sikker forskel på øvrige effektmål.

Lithium blev sammenlignet direkte med hhv. carbamazepin ([SoF Tabel 18](#)), lamotrigin ([SoF Tabel 15](#)) og valproat ([SoF Tabel 16](#)). Her fandtes ingen forskel på effektmålet ny affektiv episode mellem nogen af stofferne og lithium, mens lamotrigin var mere effektivt end lithium i forhold til at forebygge depressive episoder. Der var ingen forskel stofferne imellem i forhold til forebyggelse af maniske episoder. Der var ikke sikker forskel på øvrige effektmål.

I sammenligning med lithium var olanzapin muligvis mere effektivt i forhold til forebyggelse af ny affektiv episode og manisk episode, men ikke ny depressiv episode ([SoF Tabel 13](#)).

I placebo-kontrollerede studier, fandtes blandt antipsykotika, stofferne aripiprazol ([SoF Tabel 2](#)), olanzapin ([SoF Tabel 3](#)), quetiapin ([SoF Tabel 6](#)) og risperidon ([SoF Tabel 7](#)) at have effekt i sammenligning med placebo på forebyggelse af ny affektiv episode. Stofferne ziprasidon ([SoF Tabel 9](#)) og paliperidon ([SoF Tabel 10](#)) var undersøgt i hvert ét studie og kvaliteten af evidensen for effekt på forebyggelse af ny affektiv episode for disse stoffer var lav, med effektstørrelser som grænsede til ingen effekt overfor placebo. Perfenazin ([SoF Tabel 8](#)) var undersøgt i ét studie, hvori man ikke kunne udelukke en væsentligt øget forekomst af nye affektive episoder i forhold til placebo.

Blandt antikonvulsiva fandtes en effekt af stofferne lamotrigin ([SoF Tabel 4](#)) og valproat ([SoF Tabel 5](#)) på effektmålet ny affektiv episode. Oxcarbazepin ([SoF Tabel 11](#)) var undersøgt i ét enkelt studie med meget lille, grænsende til ingen, effekt på forebyggelse af ny affektiv episode og meget lav kvalitet af evidens. Lithium havde ligeledes effekt på forebyggelse af ny affektiv episode ([SoF Tabel 1](#)).

Blandt ovenstående stoffer med effekt på forebyggelse af ny affektiv episode overfor placebo fandtes effekt på forebyggelse af ny depressiv episode for kun lithium, quetiapin og lamotrigin. Effekten for olanzapin og valproat på forebyggelse af ny depressiv episode var usikker. Der var effekt på forebyggelse af ny manisk episode for lithium, aripiprazol, olanzapin, quetiapin og risperidon, men ikke for lamotrigin og en muligvis svag effekt for valproat.

Der var ikke sikkert øget forekomst af død eller selvmord for hverken lithium aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon, lamotrigin eller valproat. Forekomsten af sedation var øget ved behandling med olanzapin og quetiapin, og der var øget risiko for vægtøgning med over 7 % af kropsvægten ved behandling med lithium, olanzapin, quetiapin og valproat. Langvarig behandling med lithium over mange år medfører sandsynligvis en lille risiko for alvorlig nedsat nyrefunktion.

For detaljer henvises til evidensprofiler og meta-analyser i [bilag 9](#).

6.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Hovedparten af evidensen for antipsykotika, antikonvulsiva og antidepressiva stammer fra berigede designs med behandling givet i overvejende i monoterapi og hos patienter med index-episode af depressiv, manisk eller blandet type. Yderligere kan seponeringsdesignet muligvis betyde, at studierne overestimerer den gavnlige effekt af behandlingen. Størstedelen af evidensen for lithium er fra ikke-berigede studiearme, hvilket øger kvaliteten af evi-
--------------------------------	---

densen 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. Lithium var i direkte sammenlignende studier akkurat ikke signifikant bedre end antikonvulsiva i forhold til at forebygge ny affektiv episode. Disse studier var dog for en stor dels vedkommende beriget for antikonvulsiva, og på trods heraf oversteg effekten af antikonvulsiva ikke effekten af lithium. Den overordnede evidens for lithium forringes af den lave kvalitet af evidens for nyreskade ved langvarig lithium behandling.

Evidensen fra berigede designs kan kun med usikkerhed generaliseres til patienter, der ikke har været behandlet med samt responderet på eller tolereret et givent stof i en forudgående akut sygdomsfase. Såfremt behandlingen *påbegyndes* uden at have haft effekt i en forudgående sygdomsfase forinden, er den foreliggende evidens derfor svag og anbefalingerne kan betragtes som svagere. Såfremt der *fortsættes* en behandling, der i en forudgående akut sygdomsfase har haft effekt, kan evidensen for anbefalingerne betragtes som stærkere.

Evidensen i sammenligninger overfor placebo var af lav til moderat kvalitet. I en efterfølgende anvendelse af denne evidens i sammenligninger mellem forskellige klasser og stoffer blev der foretaget yderligere nedgradering af kvaliteten på baggrund af indirekte sammenligninger førende til lav til meget lav evidens kvalitet for alle effektmål.

Særligt for antidepressiva er evidensen meget sparsom med kun to placebokontrollerede studier, hvoraf begge var med et tricyklisk antidepressivum.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	<p>For de anbefalede stoffer skønnes effekten på forebyggelse af nye affektive episoder at opveje eventuelle skadevirkninger.</p> <p>Det skønnes, at den lille risiko for nyrepåvirkning efter mange års anvendelse af lithium for de fleste patienter opvejes af den gavnlige effekt på forebyggelse af nye episoder. Dette skal endvidere sammenholdes med muligheden for en tæt kontrol af blod kon-</p>
--	---

centrationen af lithium, hvilket muligvis yderligere kan nedsætte risikoen for nyrepåvirkning, idet denne synes at være dosis afhængig.

Effekten af antidepressiva som forebyggende behandling er usikker. Hvorvidt forebyggende behandling med antidepressiva hos patienter med bipolar lidelse øger risikoen for mani eller inducerer sygdomsmæssig ustabilitet er omdiskuteret²⁵.

Værdier og præferencer

Det skønnes, at flertallet af patienterne vil finde forebyggelse af ny affektiv episode, uanset polaritet, som det væsentligste effektmål og at specifik forebyggelse af enten mani eller depression for de fleste patienter vil være sekundært. Der kan dog være forskellige præferencer afhængig af tidligere sygdomsforløb og patientens egne ønsker.

Risikoen for udvikling af bivirkninger kan være meget forskellig. For patienter med øget risiko for udvikling af metaboliske sygdomme vil det være mere væsentligt, at vælge præparater med lav risiko for vægtøgning, mens patienter med øget risiko for nedsat nyrefunktion kan overveje en behandling, der ikke medfører påvirkning af nyrefunktionen.

Tidligere behandlingseffekt af en given behandling kan tale for at vælge behandlingen, uanset at denne for de fleste har ringe eller ingen effekt.

Generelt er gruppen af patienter med bipolar lidelse meget heterogen og mange individuelle præferencer og værdier kan have betydning for valg af behandling.

Andre overvejelser

7 Referenceliste

- (1) American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5. ed. ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2013.
- (2) Kessing LV. Affektive lidelser. In: Simonsen E, Møhl B, editors. Grundbog i psykiatri. 1.th ed. København: Hans Reitzels Forlag; 2010. p. 331-359.
- (3) 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;59(6):530-537.
- (4) 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;189:118-123.
- (5) Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* 2004;185:372-377.
- (6) 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;11(2):81-109.
- (7) 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;15(1):1-44.
- (8) 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;170(11):1249-1262.
- (9) Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(3):219-226.
- (10) Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH, Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;(419)(419):1-22.
- (11) investigators B, collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. 2010;375:385-395.

- (12) Licht RW, Nielsen JN, Gram LF, Vestergaard P, Bendz H. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord* 2010 Aug;12(5):483-493.
- (13) Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(6):323-328.
- (14) Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26(5):644-652.
- (15) 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.
- (16) Dols A, Sienaert P, van Gerven H, Schouws S, Stevens A, Kupka R, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28(6):287-296.
- (17) Fagudvalget for medicinsk behandling af psykoser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykoser. 2013:48 s.
- (18) Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, Andersen PK. Adherence to lithium in naturalistic settings: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. *Bipolar Disord* 2007;9(7):730-736.
- (19) Kessing LV. Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (depression og mani) : en medicinsk teknologivurdering. Version: 1,0 ed.: Sundhedsstyrelsen; 2006.
- (20) 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;60(4):402-407.
- (21) 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;194(3):260-265.
- (22) 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;202(3):212-219.
- (23) 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;152-154:403-408.

(24) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller H-, 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;14(3):154-219.

(25) 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;170(11):1249-1262.

(26) Henry C, Andreassen O, Barbato A, Demotes-Mainard J, Goodwin G, Leboyer M, et al. European Network of Bipolar Research Expert Centre (ENBREC): a network to foster research and promote innovative care. *International Journal of Bipolar Disorders* 2013;1(1):2.

(27) ClinicalTrials.gov - a service to the U.S. National Institutes of Health. A Clinical Evaluation Of BW430C (Lamotrigine) In Bipolar I Disorder- Long-term Extension Of Study SCA104779 (NCT00550407). 2013 last updated.

(28) GSK, GlaxoSmithKline - Clinical Study Register. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine in the Long Term Treatment of Subjects who have Bipolar Disorder with Rapid Cycling. 2011 last update.

HØRINGSVEJ

8 Bilag

Bilag 1:	Baggrund
Bilag 2:	Implementering
Bilag 3:	Monitorering
Bilag 4:	Opdatering og videre forskning
Bilag 5:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 6:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 7:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 8:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 9:	Evidensvurderinger
Bilag 10:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 11:	Forkortelser og begreber

HØRINGSVERSION

Bilag 1: Baggrund

Rammerne for arbejdet med nationale kliniske retningslinjer muliggør ikke en udtømmende gennemgang af behandlingsmulighederne ved bipolar lidelse, herunder behandling af mani, depression og forebyggelsesbehandling. Denne nationale kliniske retningslinje omhandler et centralt aspekt af forebyggende behandling, nemlig forebyggende behandling med to lægemidler i kombination efter gennembrudsdepression hos patienter med bipolar lidelse.

Depressive episoder er hyppigere end maniske episoder ved bipolar lidelse - patienterne har depressive symptomer en tredjedel af tiden, tre gange mere end maniske symptomer. Sygdomsepisoder, både maniske og depressive, er forbundet med stor sygelighed og risiko for udvikling af både medicinske og psykiatriske følgetilstande.

Risikoen for nye episoder øges efter hver episode, anset at disse er maniske eller depressive.

Lithium udgør fortsat hjørnестenen i forebyggende vedligeholdelsesbehandling. Men kun et fåtal af patienterne tolererer og har tilstrækkelig effekt af behandling med ét givent lægemiddel alene – hovedparten vil, trods relevant forebyggende behandling med ét lægemiddel i monoterapi, udvikle en ny affektiv episode, i de fleste tilfælde en depression – en såkaldt gennembrudsdepression.

Der er uklarhed om den farmakologiske behandling i denne situation. Mens det kan være en mulighed at skifte præparat til et andet præparat med virkning på forebyggelse af nye episoder, vil det i mange tilfælde ikke være tilstrækkeligt og derfor nødvendigt at kombinere to lægemidler. Kombinationsbehandling er derfor fokus for denne retningslinje.

Retningslinjen omhandler således en hyppig og meget væsentlig problemstilling for patienter med bipolar lidelse og har til formål at skabe overblik over de farmakologiske behandlingsmuligheder og give anbefalinger på området.

Den forventede effekt af, at implementere retningslinjens anbefalinger i praksis er en større ensartethed i vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse på tværs af sektorer og regioner.

Bilag 2: Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelse af kendskab til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos de speciallæger i psykiatri, der i deres daglige arbejde møder de patienter, som er målgruppen for retningslinjen. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse har en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Fx kan regionerne sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

De faglige selskaber er desuden en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje vil være at finde på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for pågældende speciale og med et link til den fulde version af den nationale kliniske retningslinje. Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber.

Implementering af national klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Derfor pågår der aktuelt et arbejde med at identificere og iværksætte tiltag fra nationalt niveau, som er tiltænkt at bidrage til at understøtte implementeringen.

Bilag 3: Monitorering

Arbejdsgruppen har vurderet, at det vil være vanskeligt at måle på effekten af denne nationale kliniske retningslinje, idet det ikke er muligt at afgøre, på præcis hvilken indikation patienter med bipolar lidelse type I har fået et givent præparat. Man kan med andre ord ikke vide, om en patient er i vedligeholdelsesbehandling eller en anden form for behandling, når præparatet ordineres.

HØRINGSVERSION

Bilag 4: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

HØRINGSVERSION

Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode

Som det beskrives i gennemgangen af evidensen, der ligger til grund for hvert af de fokuserede spørgsmål, er der en betydelig heterogenitet studierne imellem hvad angår både patientpopulationer og studiedesign og herudover også i studiernes varighed og effektmål. På trods af denne heterogenitet er udarbejdelse af meta-analyser fundet meningsfuld med henblik på en vurdering af signalet for de enkelte stoffer (positiv effekt, negativ effekt, ingen effekt). Det er dog ikke fundet meningsfuldt at sammenligne størrelsen af estimerne fra meta-analyserne mellem enkeltstoffer.

Effektmålene, som arbejdsgruppen fandt relevante for belysningen af de fokuserede spørgsmål, fremgår af de udarbejdede evidensprofiler ([se bilag 9](#)), herunder effektmålenes vigtighed for udarbejdelse af anbefalingerne. Fælles for studierne gælder, at effektmålet alvorlige bivirkninger (serious adverse events) blev rapporteret varierende, således at effektmålet i nogle studier inkluderede udvikling af en affektiv episode, mens det ikke var tilfældet i andre studier. Effektmålet livskvalitet var ikke tilstrækkeligt belyst i evidensgrundlaget. Derfor valgte man at betragte livskvalitet som et vigtigt, men ikke som initalt vurderet, kritisk effektmål. Idet depression generelt forekommer oftere end mani hos patienter med bipolar lidelse og idet patienter, som har haft en gennembrudsdepression, har øget risiko for nye depressive episoder, er det særligt vigtigt at forebygge depressive episoder. Derfor betragtes risiko for ny depressiv episode som et kritisk effektmål og dermed som et afgørende effektmål for udformningen af anbefalingen.

Endeligt skal det understreges, at den patientpopulation, som indgår i randomiserede kontrollerede undersøgelser ved bipolar lidelse i sammenligning med patienter i klinisk praksis udgør en selekteret, homogen gruppe af patienter som ikke lider af de sværeste bipolar lidelser, ikke har komorbide tilstande eller misbrug, ikke er suicidalfarlige og generelt er kompliance i forhold til behandling og medicin. Det skønnes, at populationen af patienter, som indgår i randomiserede undersøgelser, udgør ca. 20 % af patienter i klinisk praksis ²⁶. Derfor bygger anbefalingerne i denne retningslinje på evidensgrundlaget fra randomiserede studier og meta-analyser med viden fra internationale guidelines og kliniske erfaringer.

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens [NKR-metodehåndbog](#).

Bilag 6: Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium, supplerende behandles med et antipsykotikum, et antikonvulsivum eller et antidepressivum i tillæg til igangværende lithium behandling?

Fokuseret spørgsmål 1A

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: antipsykotikum

Sammenligning: antikonvulsivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 1B

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: antipsykotikum

Sammenligning: antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 1C

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: antikonvulsivum

Sammenligning: antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 2

Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med et atypisk antipsykotikum, supplerende behandles med et antikonvulsivum, et antidepressivum eller lithium i tillæg til igangværende behandling med antipsykotikum?

Fokuseret spørgsmål 2A

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med et antipsykotikum.

Intervention: antikonvulsivum

Sammenligning: antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 2B

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: lithium

Sammenligning: antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Nyresvigt/kronisk nyreskade

Fokuseret spørgsmål 2C

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: lithium

Sammenligning: antikonvulsivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Nyresvigt/kronisk nyreskade

Fokuseret spørgsmål 3

Bør voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med et antikonvulsivum, supplerende behandles med et antidepressivum, et andet antikonvulsivum, lithium eller et antipsykotikum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum?

Fokuseret spørgsmål 3A

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med et antikonvulsivum.

Intervention: lithium

Sammenligning: antipsykotikum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Nyresvigt/kronisk nyreskade

Fokuseret spørgsmål 3B

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: lithium

Sammenligning: antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Nyresvigt/kronisk nyreskade

Fokuseret spørgsmål 3C

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: antipsykotikum

Sammenligning: Antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 3D

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: lithium

Sammenligning: antikonvulsivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Nyresvigt/kronisk nyreskade

Fokuseret spørgsmål 3E

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: antikonvulsivum

Sammenligning: antidepressivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 3F

Population: voksne personer med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode trods forebyggende behandling med lithium.

Intervention: antipsykotikum

Sammenligning: antikonvulsivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selv mord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

Livskvalitet (SF-36, HAQ, og andre skalaer) (vigtigt)

Tardiv dyskinesi (AIMS, Tardiv dyskinesi event) (vigtigt)

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægt øgning (ændring i vægt, vægt øgning event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

HØRINGSVERSION

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Det giver følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede bivirkninger /komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

En svag/betinget anbefaling for gives når fordelene ved interventionen vurderes at være marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens kan ikke udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede bivirkninger/komplikationer
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Anvend kun ... undtagelsesvist, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...

En svag/betinget anbefaling imod interventionen anvendes når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling kan også anvendes, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet
- Usikker effekt ved interventionen
- Usikre bivirkninger/komplikationer ved interventionen
- De utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. En stærk anbefaling imod vil også typisk anvendes, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede bivirkninger/ komplikationer ved interventionen

- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For: Det er god praksis at...

Imod: Det er ikke god praksis at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes når der ikke foreligger relevant evidens.

Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart

Litteratursøgning til den kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer.

Søgningerne er foretaget af Psykiatrisk forskningsbibliotek i samarbejde med fagkonsulenten.

8.1 Søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines

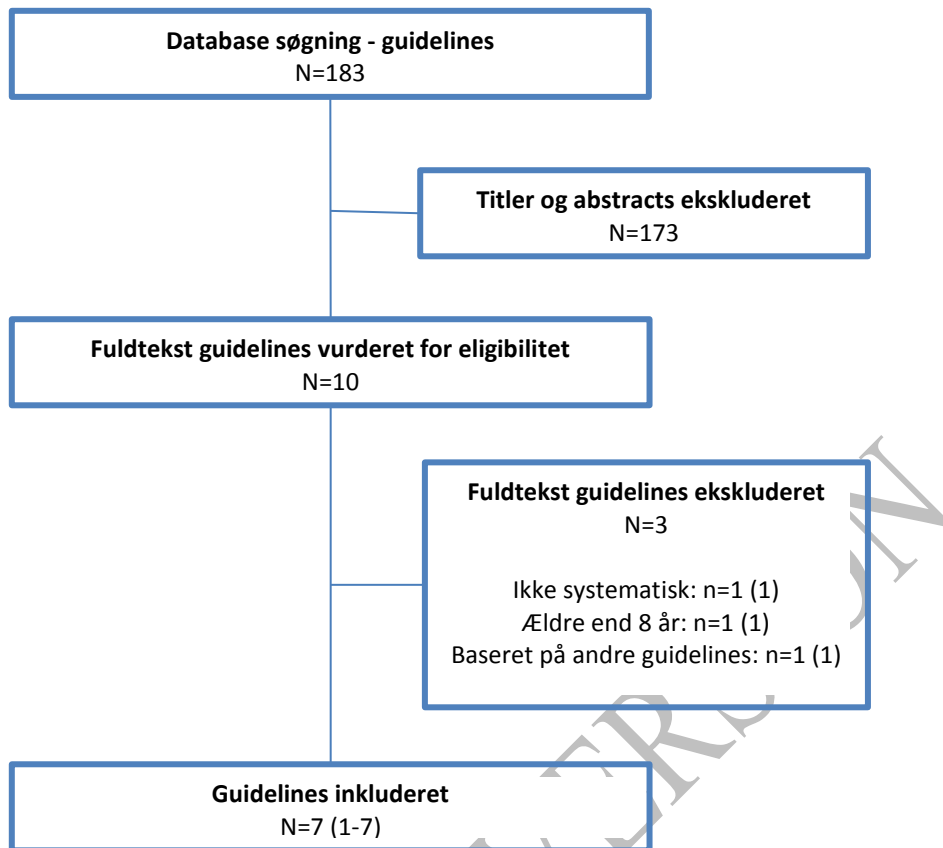
Søgningen blev foretaget i perioden 17/6-21/6 2013 for at identificere kliniske retningslinjer og guidelines. Der blev søgt i følgende databaser: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse (USA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA Databasen, The Cochrane Library, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapscentret (Norge), Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO.

De anvendte søgetermer var: Bipolar disorder; bipolar affective disorder; manic depression; manic-depressive disorder; bipolar lidelse; maniodepressiv sygdom; bipolar sygdom; bipolär sjukdom. Begrænset til engelsk, dansk, norsk og svensk sprog, publiceret i perioden 2002-2013, publikationstyperne guidelines, practice guidelines, clinical guidelines, MTV rapporter og systematiske reviews.

Inklusionskriterier: 1) Guideline omhandlende forebyggende farmakologisk behandling af bipolar lidelse, 2) engelsk, dansk, norsk eller svensk sprog. Eksklusionskriterier: 1) Ikke fulgt systematik for udarbejdelse af guidelines, 2) ældre end 8 år og 3) udelukkende refererende til øvrige vurderede guidelines.

Søgningen identificerede 10 guidelines, heraf opfyldte syv guidelines kriterierne og blev efterfølgende AGREE vurderet. Udvalgelsen blev foretaget af KM og efterfølgende verificeret af LVK.

HØR



Ved AGREE vurderingen blev ingen af de vurderede guidelines fundet egnet i besvarelsen af de fokuserede spørgsmål. Derfor blev foretaget en efterfølgende søgning efter systematisk reviews.

8.2 Søgning efter systematiske reviews og meta-analyser

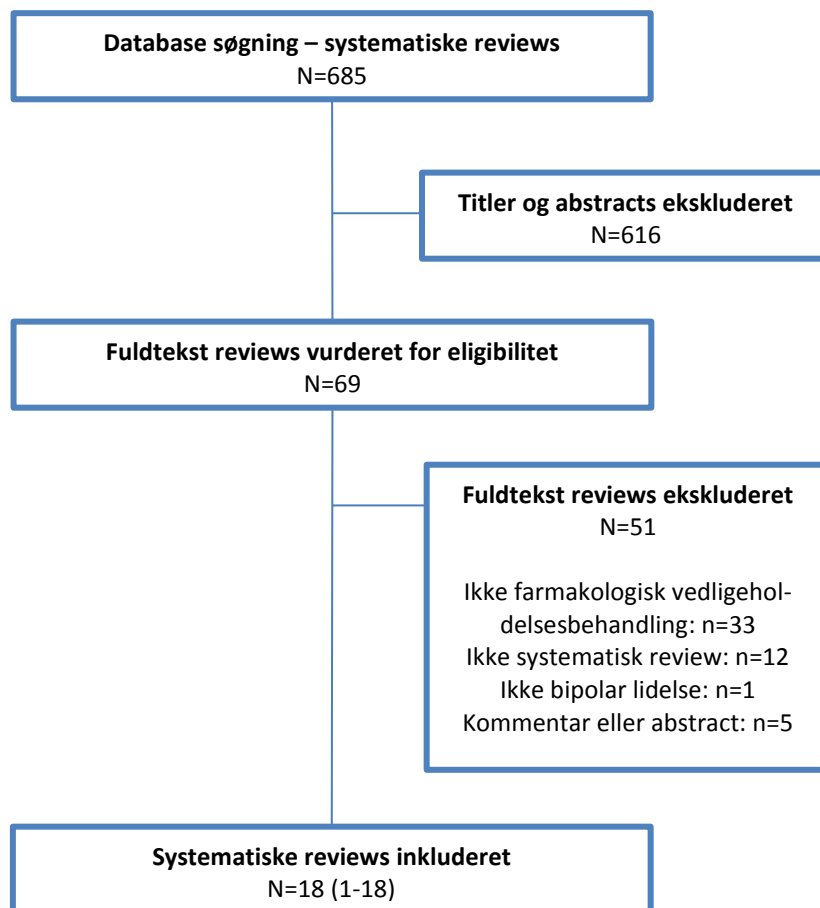
Søgningen blev foretaget 24/10-2013 for identificere systematiske reviews og meta-analyser i henhold til de opstillede PICO-spørgsmål. Der blev søgt i følgende databaser: PubMed, Embase, PsycINFO, Cinahl og Cochrane databasen.

Der blev foretaget en fælles søgning på tværs af PICO spørgsmål med søgestrengen: "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] OR "Electroconvulsive Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Bipolar Disorder/drug therapy"[MAJR]) AND ("Bipolar Disorder"[Mesh] OR "Bipolar Disorder/drug therapy"[MAJR]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type]) AND "Humans"[Mesh] AND ("english"[Language] OR "danish"[Language] OR "norwegian"[Language] OR "swedish"[Language]) AND ("2003"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]).

Inklusionskriterier: 1) Systematiske reviews og meta-analyser omhandlende farmakologisk forebyggende behandling af bipolar lidelse, 2) publiceret i peer-reviewet

tidsskrift indenfor de seneste 10 år og 3) engelsk, dansk, norsk eller svensk sprog. Eksklusionskriterier: 1) pooled analyse af studier uden systematisk litteratursøgning.

Søgningen identificerede 69 systematiske reviews, heraf opfyldte 18 systematiske reviews kriterierne og blev efterfølgende AMSTAR vurderet. Udvælgelsen blev foretaget af KM og efterfølgende verificeret af LVK.



Ved AMSTAR-vurderingen blev ingen af de systematiske reviews vurderet til at være af en tilstrækkelig samlet kvalitet til at kunne indgå i besvarelsen af de fokuserede spørgsmål. Der blev herefter søgt primær litteratur i form af randomiserede kontrollerede studier (RCT) til belysning af de fokuserede spørgsmål. Tre systematiske reviews inkluderede en tilfredsstillende litteratursøgning, indtil 2010, og litteratursøgningen derfra kunne anvendes. Der blev herefter foretaget supplerende litteratursøgning efter RCT'er fra 2010 og fremefter.

8.2.1 Søgning efter primærstudier (randomiserede, kontrollerede studier)

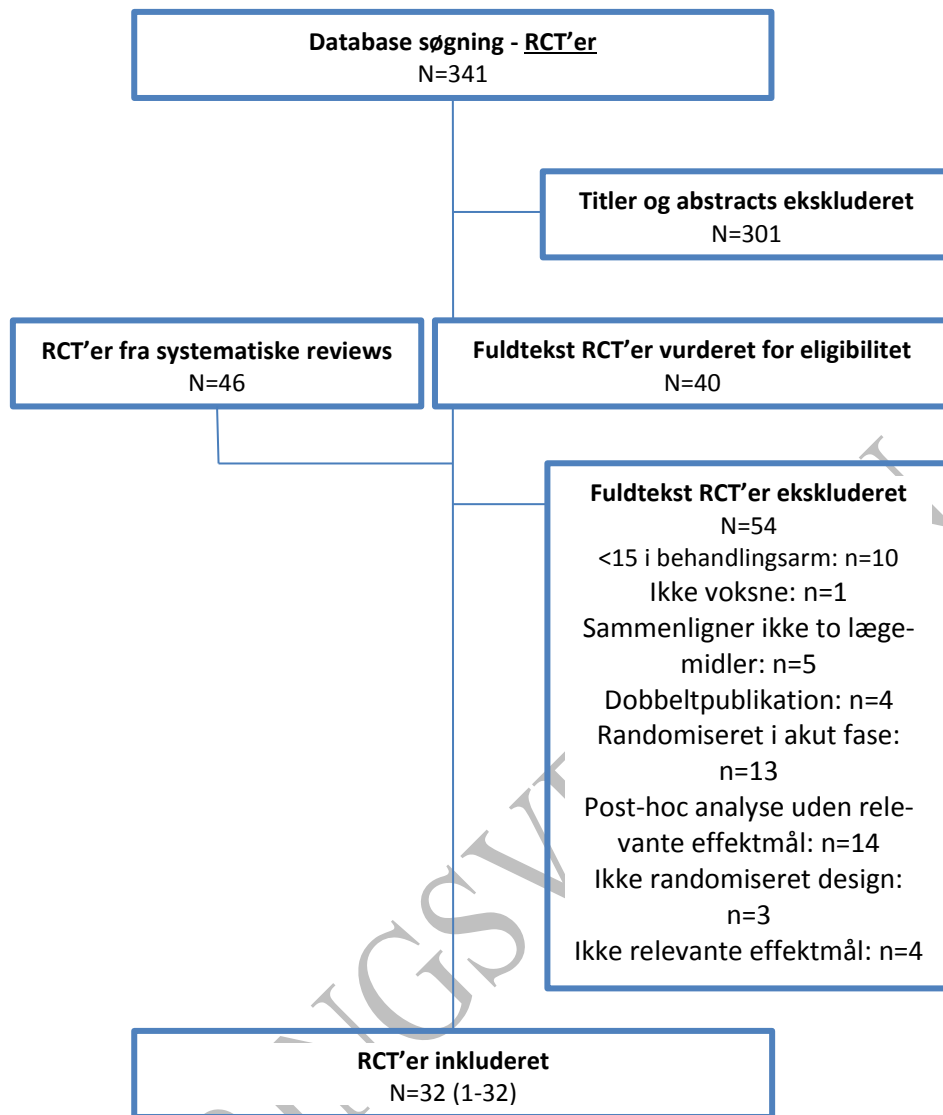
Søgningen i PubMed og Embase var med søgetermene: ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "randomized controlled trial" OR "randomized trial" OR randomized) AND ("Bipolar Disorder"[Mesh] OR "bipolar disorder" OR "Bipolar Disorder/drug therapy"[Mesh]) AND (Carbamazepine OR valproate/divalproex/valproic acid OR clonazepam OR phenytoin OR oxcarbazepine)

pine OR eslicarbazepine OR eslicarbazepine OR gabapentin OR levetiracetam OR pregabalin OR tiagabine OR lamotrigine OR topiramate OR zonisamide OR retigabine OR amisulpride OR aripiprazole OR clozapine OR olanzapine OR olanzapine+fluoxetine OR “quetiapine immediate release” and “quetiapine extended release” OR risperidone OR “risperidone injection” OR haloperidol OR chlorpromazine OR pimozide OR perphenazine OR flupentixol OR flupenthixol OR ziprasidone OR asenapine OR paliperidone OR bifeprunox OR lurasidone OR zotepine OR paroxetine OR fluoxetine OR sertraline OR citalopram OR escitalopram OR bupropion OR venlafaxine OR duloxetine OR desvenlafaxine OR imipramine OR moclobemide OR mirtazapine OR tranlycypromine OR agomelatine 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])).

Inklusionskriterier: 1) Randomiseret kontrolleret studie (RCT), 2) Studier af voksne med en primær bipolar lidelse, 3) Studier evaluerende vedligeholdelsesbehandling over 6 mdr. og 4) Studier sammenlignende et aktivt stof med placebo eller aktiv komparator, enten som monoterapi eller som kombinationsbehandling. Eksklusionskriterier: 1) Case studier eller studier med færre end 15 deltagere i hver behandlingsarm, 2) Studier der randomiserede deltagere i akut fase eller påbegyndte vedligeholdelsesbehandling af patienter der ikke var neutrale/i remission, 3) Poolede analyser eller post-hoc analyser af eksisterende studier og 4) Studier der ikke indeholder relevante outcomes for NKR. Søgningen blev begrænset til 2010 og frem.

Søgningen genererede i alt 341 hits efter fjernelse af dubletter. Af disse blev 40 artikler udvalgt til fuldttekst gennemlæsning, hvoraf 11 artikler blev inkluderet. Fra de systematiske reviews blev i alt 46 artikler identificeret, heraf opfyldte 24 studier inklusionskriterierne for denne NKR. Yderligere et studie blev identificeret ved hånd søgning. Efter fjernelse af to dubletter blev i alt 32 studier inkluderet.

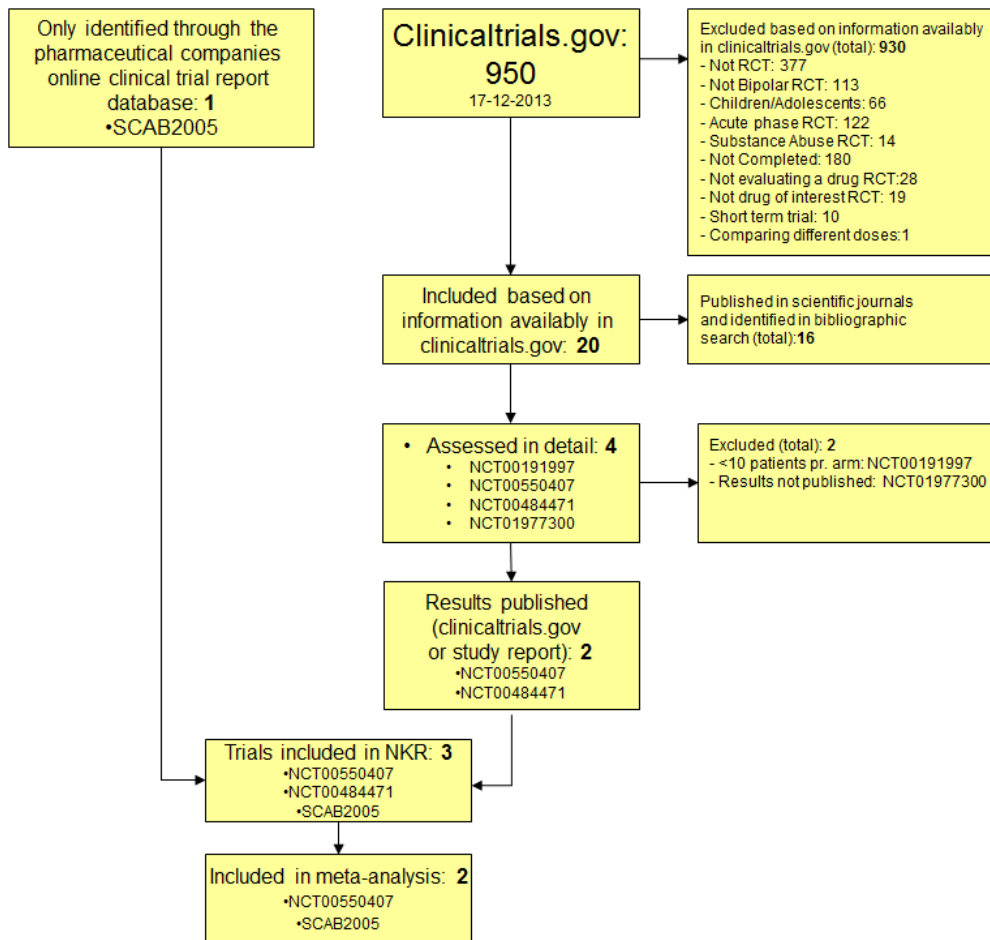
Udvælgelsen blev foretaget af KM og efterfølgende verificeret af LVK.



De inkluderede studier blev vurderet for risk of bias og indgik i en GRADE vurdering.

8.2.2 Søgning efter upublicerede studier (randomiserede, kontrollerede studier)

Der blev søgt efter upublicerede studier på clinicaltrials.gov d. 17.12.2013. Søgeterm: "bipolar", studietype: "Interventional study". Der blev udvalgt to studier, som indgår som en del af evidensgrundlaget^{27,28}.



Bilag 9: Evidensvurderinger

Arbejdsgruppens AGREE- og AMSTAR-vurderinger samt de udarbejdede meta-analyser og evidensprofiler er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside i høringsperioden.

HØRINGSVERSION

SoF-tabeller

1. Lithium compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR Bipolar Lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Lithium (95% CI)
Ny affektiv episode - Lithium	1855 (8 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.68 (0.56 to 0.81)	584 per 1000	187 fewer per 1000 (from 111 fewer to 257 fewer)
Ny depressiv episode - Lithium	1650 (7 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.81 (0.69 to 0.95)	281 per 1000	53 fewer per 1000 (from 14 fewer to 87 fewer)
Ny manisk episode - Lithium	1358 (5 studies)		RR 0.55 (0.41 to 0.73)	337 per 1000	151 fewer per 1000 (from 91 fewer to 199 fewer)
Drop-out - Lithium	1569 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 0.86 (0.75 to 1)	787 per 1000	110 fewer per 1000 (from 197 fewer to 0 more)
Død - Lithium	988 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{5,6,7} due to indirectness, imprecision	RR 0.33 (0.04 to 3.16)	6 per 1000	4 fewer per 1000 (from 6 fewer to 13 more)
Serious adverse event - Lithium	1156 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,5,8} due to indirectness, imprecision	RR 0.83 (0.48 to 1.44)	48 per 1000	8 fewer per 1000 (from 25 fewer to 21 more)
Weight gain events - Lithium	1361 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{2,9,10} due to indirectness	RR 1.97 (1.24 to 3.12)	38 per 1000	37 more per 1000 (from 9 more to 80 more)
Sedation - Lithium	1414 (5 studies)		RR 1.08 (0.67 to 1.75)	97 per 1000	8 more per 1000 (from 32 fewer to 72 more)
Selv mord - Lithium	1343 (8)		RR 0.55 (0.19 to 1.61)	16 per 1000	7 fewer per 1000 (from 13 fewer to 10 more)
Kidney failure - Lithium	1003368 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{11,12} due to indirectness	Not estimable	Swedish background population	
				2 per 1000	2 fewer per 1000 (from 2 fewer to 2 fewer)
Glomerular Filtration Rate (GFR)	679 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{5,13,14} due to inconsistency, indirectness, imprecision	The mean glomerular filtration rate (gfr) in the control groups was	GFR (ml/min)	The mean glomerular filtration rate (gfr) in the intervention groups was 6.22 lower (14.65 lower to 2.2 higher)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

- ¹ Both monotherapy and add-on studies
 - ² Patients index episodes of both manic, depressive and mixed type
 - ³ Majority of studies non-enriched
 - ⁴ The majority of studies enriched for study drug
 - ⁵ Wide CI crossing the decision threshold
 - ⁶ Both enrichment and non-enrichment study
 - ⁷ No events in one of the two studies
 - ⁸ One study with no events
 - ⁹ Only non-enrichment studies
 - ¹⁰ Only monotherapy studies
 - ¹¹ Data for renal failure not based on renal biopsies in alle cases.
 - ¹² Not certain that patients were bipolar disorder patients.
 - ¹³ Heterogeneity across studies, effect sizes differ in direction.
 - ¹⁴ GFR is a surrogate outcome in relation to kidney failure
-

HØRINGSVERSION

2. Aripiprazol compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR Bipolar lidelse½

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Aripiprazol (95% CI)
Ny affektiv episode - Aripiprazol	927 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.61 (0.49 to 0.77)	320 per 1000	125 fewer per 1000 (from 74 fewer to 163 fewer)
Drop-out - Aripiprazol	161 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{2,3,4,5,6} due to indirectness, imprecision	RR 0.75 (0.58 to 0.99)	663 per 1000	166 fewer per 1000 (from 7 fewer to 278 fewer)
Død - Aripiprazol	416 (2 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{2,3,8,9,10} due to indirectness, imprecision	See comment ⁷	5 per 1000	0 fewer per 1000 (from 20 fewer to 20 more)
Selv mord - Aripiprazol	834 (3 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,9,11} due to indirectness, imprecision	See comment ⁷	2 per 1000	1 more per 1000 (from 10 fewer to 10 more)
Serious adverse event - Aripiprazol	917 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,12} due to indirectness, imprecision	RR 0.74 (0.44 to 1.25)	72 per 1000	19 fewer per 1000 (from 40 fewer to 18 more)
Ny depressiv episode - Aripiprazol	927 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,10} due to indirectness, imprecision	RR 0.77 (0.54 to 1.1)	131 per 1000	30 fewer per 1000 (from 60 fewer to 13 more)
Ny manisk episode - Aripiprazol	924 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.52 (0.36 to 0.77)	147 per 1000	71 fewer per 1000 (from 34 fewer to 94 fewer)
Weight gain events - Aripiprazol	873 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,10,12} due to indirectness, imprecision	RR 2.1 (0.86 to 5.09)	44 per 1000	48 more per 1000 (from 6 fewer to 179 more)
Sedation - Aripiprazol	834 (4 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,12,13} due to indirectness, imprecision	RR 0.7 (0.25 to 1.94)	22 per 1000	7 fewer per 1000 (from 16 fewer to 20 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Co-medication in add-on studies was lithium/valproate in one study, lamotrigine in one study and valproate in one study.

² Enriched discontinuation study design

³ Patients with a manic/mixed index episode

⁴ Monotherapy

⁵ Small sample size

⁶ Wide CI

⁷ Based on too few events to calculate relative difference

⁸ Co-medication was lithium/valproate in one study and valproate in one study

⁹ Only one event in each group combined

¹⁰ CI crosses zero

¹¹ Wide CI, the true effect may be higher rates of suicide in drug group

¹² Wide CI, crossing decision threshold

¹³ Very few events in each study

HØRINGSVERSION

3. Olanzapin compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Olanzapin (95% CI)
Ny affektiv episode - Olanzapin	723 (3 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.57 (0.41 to 0.79)	628 per 1000	270 fewer per 1000 (from 132 fewer to 370 fewer)
Drop-out - Olanzapin	627 (3 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{3,4,5,6,7,8} due to indirectness, imprecision	RR 0.72 (0.48 to 1.08)	827 per 1000	231 fewer per 1000 (from 430 fewer to 66 more)
Død - Olanzapin	460 (2 studies) 48-78 weeks	See comment	See comment ⁹	See comment	0 fewer per 1000 (from 11.3 fewer to 11.3 more)
Selv mord - Olanzapin	266 (1 study) 78 weeks	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{1,10,11,12,13} due to indirectness, imprecision	See comment ⁹	22 per 1000	22 fewer per 1000 (from 50 fewer to 10 more)
Serious adverse event - Olanzapin	627 (2 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{11,14,15} due to indirectness, imprecision	RR 0.42 (0.25 to 0.7)	155 per 1000	90 fewer per 1000 (from 46 fewer to 116 fewer)
Ny depressiv episode - Olanzapin	723 (3 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,13} due to indirectness, imprecision	RR 0.78 (0.56 to 1.1)	278 per 1000	61 fewer per 1000 (from 122 fewer to 28 more)
Ny manisk episode - Olanzapin	723 (3 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.38 (0.27 to 0.53)	287 per 1000	178 fewer per 1000 (from 135 fewer to 210 fewer)
Weight gain events - Olanzapin	719 (3 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 3.73 (2.28 to 6.09)	57 per 1000	156 more per 1000 (from 73 more to 292 more)
Sedation - Olanzapin	723 (3 studies) 48-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 3.12 (1.49 to 6.53)	25 per 1000	54 more per 1000 (from 12 more to 140 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Patients with a manic/mixed index episode

² Two monotherapy studies and one add-on study where co-medication was lithium/valproate

³ The majority of patients originate from enriched discontinuation design studies

⁴ Inconsistency between the two studies, but not impacting decision

⁵ Enriched discontinuation study design

⁶ Monotherapy studies

⁷ CI crossing zero, but not substantially against intervention

⁸ Wide CI overlapping no effect

⁹ Based on too few events to calculate relative difference

¹⁰ Monotherapy

¹¹ Small sample size

¹² Only one study with very few events

¹³ Wide CI, crossing decision threshold

¹⁴ Both enrichment and non-enrichment design studies

¹⁵ Wide CI

HØRINGSVERSION

4. Lamotrigine compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR Bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Lamotrigine (95% CI)
Ny affektiv episode - Lamotrigine	878 (5 studies) 26-76 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,4} due to indirectness	RR 0.85 (0.74 to 0.97)	575 per 1000	86 fewer per 1000 (from 17 fewer to 149 fewer)
Drop-out - Lamotrigine	653 (3 studies) 26-76 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,5} due to indirectness	RR 0.93 (0.88 to 0.98)	875 per 1000	61 fewer per 1000 (from 17 fewer to 105 fewer)
Død - Lamotrigine	137 (1 study) 32 weeks	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{1,2,7,8,9,10} due to indirectness, imprecision	See comment ⁶	See comment	-
Selv mord - Lamotrigine	600 (3 studies) 32-76 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,11,12,13} due to indirectness, imprecision	See comment ⁶	12 per 1000	8 more per 1000 (from 10 fewer to 30 more)
Serious adverse event - Lamotrigine	549 (4 studies) 26-76 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,3,7,14} due to indirectness, imprecision	RR 0.92 (0.54 to 1.58)	88 per 1000	7 fewer per 1000 (from 40 fewer to 51 more)
Ny depressiv episode - Lamotrigine	701 (4 studies) 26-76 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,7} due to indirectness	RR 0.51 (0.4 to 0.65)	403 per 1000	198 fewer per 1000 (from 141 fewer to 242 fewer)
Ny manisk episode - Lamotrigine	701 (4 studies) 26-76 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,7,15,16} due to indirectness, imprecision	RR 1.33 (0.71 to 2.48)	206 per 1000	68 more per 1000 (from 60 fewer to 305 more)
Weight gain events - Lamotrigine	392 (2 studies) 76 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,5,17} due to indirectness, imprecision	RR 1.19 (0.58 to 2.46)	67 per 1000	13 more per 1000 (from 28 fewer to 97 more)
Sedation - Lamotrigine	417 (2 studies) 76 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,5,18} due to indirectness, imprecision	RR 1.36 (0.69 to 2.7)	68 per 1000	25 more per 1000 (from 21 fewer to 116 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Enriched discontinuation study design

² Patients with index episodes of various polarity

³ All monotherapy studies but one

⁴ Wide CI, upper CI boundary close to zero (no effect)

⁵ Monotherapy

⁶ Based on too few events to calculate relative difference

-
- ⁷ Add-on study not specifying co-medication
 - ⁸ Small sample size
 - ⁹ No events in either group
 - ¹⁰ Wide CI, crossing decision threshold
 - ¹¹ Two monotherapy studies and one add-on study not specifying co-medication
 - ¹² Very few events in each study
 - ¹³ Wide CI, the true effect may be higher rates of suicide in drug group
 - ¹⁴ Wide CI overlapping no effect
 - ¹⁵ Some, but not crucial heterogeneity across studies
 - ¹⁶ Wide CI, true effect may be higher incidence of manic relapse in drug group
 - ¹⁷ Wide CI, true effect may be much higher incidence of weight gain events in drug group
 - ¹⁸ Wide CI, true effect may be much higher incidence of sedation in drug group
-

HØRINGSVERSION

5. Valproat compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR Bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Valproat (95% CI)
Ny affektiv episode - Valproat	587 (3 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to risk of bias, indirectness	RR 0.73 (0.57 to 0.94)	562 per 1000	152 fewer per 1000 (from 34 fewer to 242 fewer)
Drop-out - Valproat	501 (3 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{6,7,8,9} due to indirectness, imprecision	RR 0.89 (0.71 to 1.11)	564 per 1000	62 fewer per 1000 (from 163 fewer to 62 more)
Død - Valproat	220 (1 study) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{3,11,12,13,14,15} due to risk of bias, indirectness, imprecision	See comment ¹⁰	18 per 1000	9 fewer per 1000 (from 40 fewer to 20 more)
Selv mord - Valproat	220 (1 study) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{3,8,11,13,15,16} due to risk of bias, indirectness, imprecision	See comment ¹⁰	See comment	-
Serious adverse event - Valproat	220 (1 study) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{3,9,12,13,17,18} due to risk of bias, indirectness, imprecision	RR 0.8 (0.22 to 2.9)	45 per 1000	9 fewer per 1000 (from 35 fewer to 86 more)
Ny depressiv episode - Valproat	587 (3 studies) 24-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,4,5,9,12,19} due to indirectness, imprecision	RR 0.71 (0.42 to 1.2)	321 per 1000	93 fewer per 1000 (from 186 fewer to 64 more)
Ny manisk episode - Valproat	367 (2 studies) 32-52 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{7,9,20,21} due to indirectness, imprecision	RR 0.75 (0.48 to 1.17)	216 per 1000	54 fewer per 1000 (from 112 fewer to 37 more)
Weight gain events - Valproat	281 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{22,23,24,25} due to indirectness	RR 2.8 (1.3 to 6.02)	74 per 1000	134 more per 1000 (from 22 more to 374 more)
Sedation - Valproat	281 (1 study) 32 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{8,15,22,23,24} due to indirectness, imprecision	RR 1.19 (0.86 to 1.64)	351 per 1000	67 more per 1000 (from 49 fewer to 225 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 40% of total study population from open-label trial

² The majority of patients originate from enriched discontinuation design studies

³ Patients with index episodes of various polarity

-
- ⁴ One monotherapy study and two add-on studies
 - ⁵ Co-medication lithium in one add-on study and lamotrigine in another
 - ⁶ One add-on and one monotherapy study
 - ⁷ Majority of participants from non-enriched study
 - ⁸ Small sample size
 - ⁹ Wide CI overlapping no effect
 - ¹⁰ Based on too few events to calculate relative difference
 - ¹¹ Open-label trial
 - ¹² Enriched discontinuation study design
 - ¹³ Co-medication with lithium
 - ¹⁴ Only one study with very few events
 - ¹⁵ Wide CI, crossing decision threshold
 - ¹⁶ No events in either group
 - ¹⁷ No explanation was provided
 - ¹⁸ Very few events in each group
 - ¹⁹ Some, but not crucial heterogeneity across studies
 - ²⁰ Index episode manic in majority of patients
 - ²¹ Co-medication in add-on study lamotrigine
 - ²² Patients with a manic/mixed index episode
 - ²³ Monotherapy
 - ²⁴ Non-enriched study
 - ²⁵ Wide CI
-

6. Quetiapin compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Quetiapin (95% CI)
Ny affektiv episode - Quetiapin	2718 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.44 (0.36 to 0.54)	486 per 1000	272 fewer per 1000 (from 224 fewer to 311 fewer)
Drop-out - Quetiapin	2719 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,4} due to indirectness	RR 0.67 (0.54 to 0.82)	687 per 1000	227 fewer per 1000 (from 124 fewer to 316 fewer)
Død - Quetiapin	2096 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,6,7,8} due to indirectness, imprecision	See comment ⁵	4 per 1000	1 fewer per 1000 (from 0 more to 0 more)
Selv mord - Quetiapin	2096 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,6,7,9} due to indirectness, imprecision	See comment ⁵	14 per 1000	7 fewer per 1000 (from 20 fewer to 10 more)
Serious adverse event - Quetiapin	2719 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,10} due to indirectness, imprecision	RR 0.65 (0.24 to 1.74)	39 per 1000	14 fewer per 1000 (from 30 fewer to 29 more)
Ny depressiv episode - Quetiapine	2718 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.42 (0.35 to 0.5)	260 per 1000	151 fewer per 1000 (from 130 fewer to 169 fewer)
Ny manisk episode - Quetiapine	2718 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.48 (0.35 to 0.67)	226 per 1000	118 fewer per 1000 (from 75 fewer to 147 fewer)
Weight gain events - Quetiapin	2719 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 2.93 (2.03 to 4.21)	28 per 1000	53 more per 1000 (from 28 more to 89 more)
Sedation - Quetiapin	2719 (4 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 1.83 (0.98 to 3.4)	38 per 1000	31 more per 1000 (from 1 fewer to 91 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Enriched discontinuation study design

² Two monotherapy studies and two add-on studies, co-medication lithium/valproate

³ Depressive index episode in one study and index episode of various polarity in three studies

⁴ Significant heterogeneity but all results favoring drug

⁵ Based on too few events to calculate relative difference

⁶ Two monotherapy studies and one add-on study, co-medication lithium/valproate

⁷ Index episode depression in one study and of various polarities in two studies

⁸ CI crosses zero

⁹ Wide CI, the true effect may be higher rates of suicide in drug group

¹⁰ Wide CI, crossing decision threshold

HØRINGSVERSION

7. Risperidon compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Risperidon (95% CI)
Ny affektiv episode - Risperidon	663 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.6 (0.49 to 0.73)	544 per 1000	218 fewer per 1000 (from 147 fewer to 278 fewer)
Drop-out - Risperidon	694 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.73 (0.61 to 0.86)	732 per 1000	198 fewer per 1000 (from 102 fewer to 285 fewer)
Død - Risperidon	124 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{1,5,6,7,8,9} due to indirectness, imprecision	See comment ⁴	34 per 1000	19 fewer per 1000 (from 70 fewer to 40 more)
Selv mord - Risperidon	694 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,8,10} due to indirectness, imprecision	See comment ⁴	20 per 1000	9 fewer per 1000 (from 20 fewer to 10 more)
Serious adverse event - Risperidon	570 (2 studies) 78-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,7,11,12,13} due to indirectness, imprecision	RR 0.56 (0.38 to 0.84)	201 per 1000	88 fewer per 1000 (from 32 fewer to 124 fewer)
Ny depressiv episode - Risperidon	663 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,9} due to indirectness, imprecision	RR 1.08 (0.75 to 1.55)	147 per 1000	12 more per 1000 (from 37 fewer to 81 more)
Ny manisk episode - Risperidon	663 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.36 (0.27 to 0.5)	352 per 1000	225 fewer per 1000 (from 176 fewer to 257 fewer)
Weight gain events - Risperidon	691 (3 studies) 52-104 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,14} due to indirectness, imprecision	RR 1.79 (0.79 to 4.08)	100 per 1000	79 more per 1000 (from 21 fewer to 307 more)
Sedation - Risperidon	388 (2 studies) 52-78 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,14,15,16} due to indirectness, imprecision	RR 2.47 (0.83 to 7.35)	21 per 1000	31 more per 1000 (from 4 fewer to 132 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Enriched discontinuation study design

² Two monotherapy studies and one add-on study not specifying co-medication

³ Index episode manic/mixed in two studies and various polarities in one study

⁴ Based on too few events to calculate relative difference

⁵ Add-on study not specifying co-medication

⁶ Patients with index episodes of various polarity

-
- ⁷ Small sample size
 - ⁸ Very few events in each group
 - ⁹ Wide CI, crossing decision threshold
 - ¹⁰ Wide CI, the true effect may be higher rates of suicide in drug group
 - ¹¹ Patients with a manic/mixed index episode
 - ¹² Monotherapy
 - ¹³ Wide CI
 - ¹⁴ CI crosses zero
 - ¹⁵ One add-on and one monotherapy study
 - ¹⁶ Manic/mixed index episode in majority of patients
-

HØRINGSVERSION

8. Perphenazin compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Perphenazin (95% CI)
Ny affektiv episode - Perphenazin	37 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,5,6,7} due to indirectness, imprecision	RR 2.37 (0.52 to 10.7)	111 per 1000	152 more per 1000 (from 53 fewer to 1000 more)
Drop-out - Perphenazin	37 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{2,3,4,5,8} due to indirectness, imprecision	RR 3.16 (1.03 to 9.66)	167 per 1000	360 more per 1000 (from 5 more to 1000 more)
Død - Perphenazin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Selvmod - Perphenazin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Serious adverse event - Perphenazin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Perphenazin	37 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3,4,5,7} due to indirectness, imprecision	RR 8.55 (0.49 to 148.33)	0 per 1000 -	
Ny manisk episode - Perphenazin	37 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3,4,5,7} due to indirectness, imprecision	RR 0.47 (0.05 to 4.78)	111 per 1000	59 fewer per 1000 (from 106 fewer to 420 more)
Weight gain events - Perphenazin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Sedation - Perphenazin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Only one trial with few number of patients.

² Enriched discontinuation study design

³ Patients with a manic/mixed index episode

⁴ Co-medication various 'mood stabilizers'

⁵ Small sample size

⁶ Very few events in each group

⁷ Wide CI, crossing decision threshold

⁸ Wide CI

9. Ziprasidon compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Ziprasidon (95% CI)
Ny affektiv episode - Ziprasidon	238 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 0.61 (0.39 to 0.94)	324 per 1000	126 fewer per 1000 (from 19 fewer to 198 fewer)
Drop-out - Ziprasidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Død - Ziprasidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Selv mord - Ziprasidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Serious adverse event - Ziprasidon	238 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,6,7} due to indirectness, imprecision	RR 1.31 (0.22 to 7.7)	18 per 1000	6 more per 1000 (from 14 fewer to 121 more)
Ny depressiv episode - Ziprasidon	238 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,7} due to indirectness, imprecision	RR 0.87 (0.46 to 1.66)	144 per 1000	19 fewer per 1000 (from 78 fewer to 95 more)
Ny manisk episode - Ziprasidon	238 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,7} due to indirectness, imprecision	RR 0.39 (0.19 to 0.83)	180 per 1000	110 fewer per 1000 (from 31 fewer to 146 fewer)
Weight gain events - Ziprasidon	239 (1 study) 26 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,7} due to indirectness, imprecision	RR 1.03 (0.36 to 2.97)	54 per 1000	2 more per 1000 (from 34 fewer to 106 more)
Sedation - Ziprasidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Enriched discontinuation study design

² Patients with a manic/mixed index episode

³ Co-medication with valproate/lithium

⁴ Small sample size

⁵ Wide CI, upper CI boundary close to zero (no effect)

⁶ Only one study with very few events

⁷ Wide CI, crossing decision threshold

10. Paliperidon compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Paliperidon (95% CI)
Ny affektiv episode - Paliperidon	290 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 0.81 (0.68 to 0.96)	722 per 1000	137 fewer per 1000 (from 29 fewer to 231 fewer)
Drop-out - Paliperidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Død - Paliperidon	296 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,7,8} due to indirectness, imprecision	See comment ⁶	0 per 1000	-
Selv mord - Paliperidon	295 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,8,9} due to indirectness, imprecision	See comment ⁶	See comment	-
Serious adverse event - Paliperidon	296 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,8} due to indirectness, imprecision	RR 0.48 (0.28 to 0.83)	224 per 1000	117 fewer per 1000 (from 38 fewer to 162 fewer)
Ny depressiv episode - Paliperidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny manisk episode - Paliperidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Weight gain events - Paliperidon	296 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,4,8,10} due to indirectness, imprecision	RR 1.18 (0.53 to 2.66)	68 per 1000	12 more per 1000 (from 32 fewer to 113 more)
Sedation - Paliperidon - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Enriched discontinuation study design

² Patients with a manic/mixed index episode

³ Monotherapy

⁴ Small sample size

⁵ Wide CI, upper CI boundary close to zero (no effect)

⁶ Based on too few events to calculate relative difference

⁷ Only one study with very few events

⁸ Wide CI, crossing decision threshold

⁹ No events in either group

¹⁰ Co-medication in add-on studies was lithium/valproate in one study, lamotrigene in one study and valproate in one study.

HØRINGSVERSION

11. Oxcarbazepine compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Oxcarbazepine (95% CI)
Ny affektiv episode - Oxcarbazepin	55 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,4} due to imprecision	RR 0.5 (0.26 to 0.94)	621 per 1000	310 fewer per 1000 (from 37 fewer to 459 fewer)
Drop-out - Oxcarbazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Død - Oxcarbazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Selv mord - Oxcarbazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Oxcarbazepin	55 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,5} due to imprecision	RR 0.37 (0.11 to 1.23)	310 per 1000	196 fewer per 1000 (from 276 fewer to 71 more)
Ny manisk episode - Oxcarbazepin	55 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,6} due to imprecision	RR 0.56 (0.19 to 1.64)	276 per 1000	121 fewer per 1000 (from 223 fewer to 177 more)
Serious adverse event - Oxcarbazepin	55 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,5,7} due to imprecision	RR 1.12 (0.25 to 5.05)	103 per 1000	12 more per 1000 (from 78 fewer to 419 more)
Weight gain events - Oxcarbazepin	55 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2,3,6} due to imprecision	RR 2.79 (0.59 to 13.16)	69 per 1000	123 more per 1000 (from 28 fewer to 839 more)
Sedation - Oxcarbazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Index episode not specified

² Co-medication with lithium

³ Small sample size

⁴ Wide CI, upper CI boundary close to zero (no effect)

⁵ Wide CI overlapping no effect

⁶ Wide CI, crossing decision threshold

⁷ Very few events in each group

12. Imipramine compared to Placebo for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Placebo	Risk difference with Imipramine (95% CI)
Ny affektiv episode - Imipramin	153 (2 studies) 24-104 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.07 (0.67 to 1.71)	388 per 1000	27 more per 1000 (from 128 fewer to 275 more)
Drop-out - Imipramin	75 (1 study) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,4,6,7} due to indirectness, imprecision	RR 1.13 (0.91 to 1.41)	763 per 1000	99 more per 1000 (from 69 fewer to 313 more)
Død - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Selv mord - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Serious adverse event - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Imipramin	153 (2 studies) 24-104 weeks	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,2,3,8,9} due to indirectness, imprecision	RR 0.78 (0.39 to 1.53)	200 per 1000	44 fewer per 1000 (from 122 fewer to 106 more)
Ny manisk episode - Imipramin	153 (2 studies) 24-104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,10} due to indirectness, imprecision	RR 1.41 (0.67 to 2.92)	188 per 1000	77 more per 1000 (from 62 fewer to 360 more)
Weight gain events - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Sedation - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Enriched discontinuation study design

² Co-medication with lithium

³ Patients with both manic/mixed and depressive index episodes in both studies

⁴ Small sample size

⁵ Wide CI, true effect may be higher incidence of new affective episodes in drug group

⁶ Patients with index episodes of various polarity

⁷ Wide CI overlapping no effect

⁸ Very few events in each group

⁹ Wide CI, true effect may be more depressive relapses in drug group

¹⁰ Wide CI, true effect may be higher incidence of manic relapse in drug group

HØRINGSVERSION

13. Olanzapin compared to Lithium for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Lithium	Risk difference with Olanzapin (95% CI)
Ny affektiv episode - Olanzapin	395 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,4} due to imprecision	RR 0.73 (0.54 to 0.99)	358 per 1000	97 fewer per 1000 (from 4 fewer to 164 fewer)
Drop-out - Olanzapin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Død - Olanzapin	431 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,6,7} due to imprecision	See comment ⁵	9 per 1000	9 fewer per 1000 (from 30 fewer to 10 more)
Selv mord - OLA	431 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{2,3,6} due to imprecision	RR 0.33 (0.01 to 8.03)	5 per 1000	3 fewer per 1000 (from 5 fewer to 33 more)
Serious adverse event - Olanzapin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Olanzapin	395 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,6} due to imprecision	RR 1.67 (0.93 to 2.99)	83 per 1000	56 more per 1000 (from 6 fewer to 165 more)
Ny manisk episode - Olanzapin	395 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,8} due to imprecision	RR 0.47 (0.3 to 0.73)	254 per 1000	135 fewer per 1000 (from 69 fewer to 178 fewer)
Sedation - Olanzapin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Weight gain events - OLA	341 (1 study) 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2,3,8} due to imprecision	RR 5.14 (3.3 to 7.98)	98 per 1000	406 more per 1000 (from 226 more to 685 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Study non-enriched for study drug

² Patients with manic index episode

³ Monotherapy

⁴ Wide CI, close to no effect

⁵ Based on too few events to estimate relative difference

⁶ Wide CI, crossing decision threshold

⁷ Low event rate

⁸ Small total sample size

14. Quetiapine compared to Lithium for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Lithium	Risk difference with Quetiapine (95% CI)
Ny affektiv episode - Quetiapin	768 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4} due to indirectness, imprecision	RR 0.86 (0.67 to 1.11)	261 per 1000	37 fewer per 1000 (from 86 fewer to 29 more)
Drop-out - Quetiapin	768 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,5,6} due to indirectness, imprecision	RR 0.73 (0.62 to 0.85)	516 per 1000	139 fewer per 1000 (from 77 fewer to 196 fewer)
Død - Quetiapin	768 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,8} due to indirectness, imprecision	See comment ⁷	See comment	-
Selv mord - Quetiapin	768 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,9} due to indirectness, imprecision	RR 0.9 (0.18 to 4.44)	8 per 1000	1 fewer per 1000 (from 7 fewer to 28 more)
Serious adverse event - Quetiapin	768 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,9} due to indirectness, imprecision	See comment ⁷	27 per 1000	15 fewer per 1000 (from 40 fewer to 0 more)
Ny depressiv episode - Quetiapin	768 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,10} due to indirectness, imprecision	RR 0.66 (0.44 to 0.99)	135 per 1000	46 fewer per 1000 (from 1 fewer to 75 fewer)
Ny manisk episode - Quetiapin	768 (1 study) 104	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4} due to indirectness, imprecision	RR 1.08 (0.75 to 1.55)	126 per 1000	10 more per 1000 (from 32 fewer to 70 more)
Weight gain events - Quetiapin	822 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,5,6} due to indirectness, imprecision	RR 1.93 (1.19 to 3.15)	55 per 1000	51 more per 1000 (from 10 more to 118 more)
Sedation - Quetiapin	822 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,5,6} due to indirectness, imprecision	RR 2.54 (1.28 to 5.05)	26 per 1000	41 more per 1000 (from 7 more to 107 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Monotherapy

² Study enriched for study drug

³ Patients with index episode of various polarity

⁴ Wide CI, crossing decision threshold

⁵ Small total sample size

⁶ Wide CI

⁷ Based on too few events to estimate relative difference

⁸ No events in either study group

⁹ Low event rate

¹⁰ Wide CI, close to no effect

HØRINGSVERSION

15. Lamotrigine compared to Lithium for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Lithium	Risk difference with Lamotrigine (95% CI)
Ny affektiv episode - Lamotrigin	437 (2 studies) 52-76 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.15 (0.94 to 1.41)	451 per 1000	68 more per 1000 (from 27 fewer to 185 more)
Drop-out - Lamotrigin	447 (2 studies) 52-76 weeks	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{1,2,3,5} due to indirectness	RR 0.98 (0.92 to 1.04)	874 per 1000	17 fewer per 1000 (from 70 fewer to 35 more)
Død - Lamotrigin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Selv mord - Lamotrigin	463 (2 studies) 52-76 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5,6} due to indirectness, imprecision	RR 1.37 (0.32 to 5.92)	16 per 1000	6 more per 1000 (from 11 fewer to 78 more)
Serious adverse event - Lamotrigin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Lamotrigin	437 (2 studies) 52-76 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,5,7} due to indirectness, imprecision	RR 0.48 (0.34 to 0.67)	341 per 1000	178 fewer per 1000 (from 113 fewer to 225 fewer)
Ny manisk episode - Lamotrigin	102 (1 study) 76 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,4,5,8,9} due to indirectness, imprecision	RR 1.9 (0.92 to 3.9)	182 per 1000	164 more per 1000 (from 15 fewer to 527 more)
Weight gain events - Lamotrigin	391 (2 studies) 52-76 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 0.81 (0.43 to 1.55)	98 per 1000	19 fewer per 1000 (from 56 fewer to 54 more)
Sedation - Lamotrigin	391 (2 studies) 52-76 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 0.69 (0.39 to 1.21)	134 per 1000	42 fewer per 1000 (from 82 fewer to 28 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Monotherapy

² Patients with manic index episode in one study and depressive index episode in one study

³ Studies enriched for study drug

⁴ Wide CI, crossing decision threshold

⁵ Small total sample size

⁶ Low event rate

⁷ Wide CI

⁸ Patients with manic index episode

⁹ Study enriched for study drug

HØRINGSVERSION

16. Valproate compared to Lithium for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Lithium	Risk difference with Valproate (95% CI)
Ny affektiv episode - Valproat	558 (3 studies) 24-80 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 0.99 (0.75 to 1.29)	476 per 1000	5 fewer per 1000 (from 119 fewer to 138 more)
Drop-out - Valproat	558 (3 studies) 24-80 weeks	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{1,2,3} due to indirectness	RR 0.85 (0.75 to 0.96)	601 per 1000	90 fewer per 1000 (from 24 fewer to 150 fewer)
Død - Valproat	220 (1 study) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,4,5,6} due to indirectness, imprecision	See comment	18 per 1000	9 more per 1000 (from 30 fewer to 50 more)
Selv mord - Valproat	220 (1 study) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,5,7} due to indirectness, imprecision	Not estimable	See comment	-
Serious adverse event - Valproat	220 (3 studies) 24 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,4,5,6} due to indirectness, imprecision	See comment	45 per 1000	18 more per 1000 (from 40 fewer to 80 more)
Ny depressiv episode - Valproat	558 (3 studies) 24-80 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.03 (0.62 to 1.7)	236 per 1000	7 more per 1000 (from 90 fewer to 165 more)
Ny manisk episode - Valproat	558 (3 studies) 24-80 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.1 (0.78 to 1.55)	258 per 1000	26 more per 1000 (from 57 fewer to 142 more)
Weight gain events - Valproat	338 (2 studies) 52-80 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,4,5,8} due to indirectness, imprecision	RR 1.56 (0.87 to 2.79)	106 per 1000	59 more per 1000 (from 14 fewer to 189 more)
Sedation - Valproat	338 (2 studies) 52-80 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,5,8,9} due to indirectness, imprecision	RR 1.54 (1.06 to 2.25)	211 per 1000	114 more per 1000 (from 13 more to 264 more)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Monotherapy

² Patients with index episode of various polarity

³ Two studies with non-enriched design, one study with enrichment for study drug

⁴ Wide CI, crossing decision threshold

⁵ Small total sample size

⁶ Low event rate

⁷ No events in either study group

⁸ One study with enrichment design, one study with non-enrichment design

⁹ Wide CI

HØRINGSVERSION

17. Imipramine compared to Lithium for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Lithium	Risk difference with Imipramine (95% CI)
Ny affektiv episode - Imipramin	78 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.47 (1.07 to 2.02)	548 per 1000	257 more per 1000 (from 38 more to 559 more)
Drop-out - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Død - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Selv mord - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Serious adverse event - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny manisk episode - Imipramin	78 (1 study) 104 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 2.02 (1.11 to 3.65)	262 per 1000	267 more per 1000 (from 29 more to 694 more)
Weight gain events - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Sedation - Imipramin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Study non-enriched for study drug

² Monotherapy

³ Patients with index episode of various polarity

⁴ Small total sample size

⁵ Wide CI

18. Carbamazepine compared to Lithium for Bipolar Disorder

Bibliography: NKR bipolar lidelse

				Anticipated absolute effects	
				Risk with Lithium	Risk difference with Carbamazepine (95% CI)
Ny affektiv episode - Carbamazepin	228 (3 studies) 52-130 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.38 (0.94 to 2.02)	308 per 1000	117 more per 1000 (from 18 fewer to 314 more)
Drop-out - Carbamazepin	228 (3 studies) 52-130 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,3,4,5} due to indirectness, imprecision	RR 1.22 (0.86 to 1.74)	487 per 1000	107 more per 1000 (from 68 fewer to 360 more)
Død - Carbamazepin	103 (1 study) 130 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,4,5,7,8} due to indirectness, imprecision	See comment ⁶	23 per 1000	23 fewer per 1000 (from 80 fewer to 30 more)
Selv mord - Carbamazepin	103 (3 studies) 130 weeks	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2,4,5,7,8} due to indirectness, imprecision	RR 6.93 (0.34 to 140.84)	0 per 1000	-
Serious adverse event - Carbamazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny depressiv episode - Carbamazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Ny manisk episode - Carbamazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Weight gain events - Carbamazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment
Sedation - Carbamazepin - not reported	-	See comment	Not estimable	See comment	See comment

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Monotherapy

² Patients with index episode of various polarity

³ One study with enrichment design, two studies with non-enrichment design

⁴ Wide CI, crossing decision threshold

⁵ Small total sample size

⁶ Based on too few events to estimate relative difference

⁷ Study non-enriched for study drug

⁸ Low event rate

HØRINGSVERSION

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse består af følgende personer:

- Lars Vedel Kessing, professor, overlæge, Psykiatrisk Center København, formand for arbejdsgruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Erik Roj Larsen, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, overlæge, Ambulatorium for Mani og Depression, Aarhus Universitetshospital
- Gitte Hausmann, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, speciallæge, Aarhus
- Kaj Sparle Christensen, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, speciallæge, Forskningsenheden for Almen Medicin, Aarhus Universitet
- Maj Vinberg, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, overlæge, Psykiatrisk Center København
- Mette Kragh, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab, forskningssygeplejerske, Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital
- Per Damkier, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, overlæge, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Syddansk Universitet
- Per Gustaf Hartvig Honoré, udpeget af Danmarks Farmaceutiske Selskab, farmaceut, Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- Rasmus W. Licht, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, professor, overlæge, Enheden for Psykiatrisk Forskning, Aalborg Universitetshospital

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#).

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. NKR for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse består af følgende personer:

- Lars Vedel Kessing, professor, overlæge, Psykiatrisk Center København, formand for referencegruppen, udpeget af Sundhedsstyrelsen
- Anders Meinert Pedersen, udpeget af Danske Regioner, lægefaglig direktør, Psykiatrien i Region Syddanmark
- Helle Petersen, udpeget af KL, socialoverlæge, Københavns Kommune
- Jannie Nørnberg Nielsen, udpeget af Danske Regioner, funktionsansvarlig overlæge, Klinik Syd, Region Nordjylland
- Karen Margrete Nielsen, udpeget af DepressionsForeningen, formand, Depressionsforeningen
- Klaus Martiny, udpeget af Danske Regioner, ekstern klinisk lektor ved Institut for Klinisk Medicin, overlæge Psykiatrisk Center København, afdeling O, Rigshospitalet, Region Hovedstaden
- Krista Margrethe Nielsen Straarup, udpeget af Dansk Psykolog Forening, specialpsykolog, Aarhus Universitetshospital
- Lisbeth Lund Pedersen, udpeget af Danske Regioner, ledende overlæge, Psykiatrien Syd, Region Sjælland
- Lærke Steenberg Smith, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, fuldmægtig, Primær Sundhed og Forebyggelse, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Mikkel Lambach, udpeget af Danske Regioner, chefrådgiver, Center for sundhedspolitik, økonomi og socialpolitik, Danske Regioner
- Sune Puggaard Vøgt Straszek, udpeget af Danske Regioner, overlæge, Institut for Klinisk Medicin, Psykiatrien i Region Midtjylland

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Helene Sognstrup, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Klaus Munkholm, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Simon Tarp, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Stine Jacobsen, fuldmægtig (projektleder), Sundhedsstyrelsen
- Thor Grønlykke, afdelingslæge, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsspartter:

- Danmarks Farmaceutiske Selskab
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Dansk Sygepleje Selskab
- Danske Regioner
- DepressionsForeningen
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Ole A. Andreassen, professor, Senter for Psykoseforskning, Klinikk for psykisk helse og avhengighet, Oslo universitetssykehus & Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo
- Raben Rosenberg, klinisk koordinerende lærestolsprofessor, ledende overlæge, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital