

Høringssvar vedr. National klinisk retningslinje for Bipolar lidelse

1. Lisbeth Lund Pedersen, Region Sjælland
2. Danske Regioner
3. Region Syddanmark
4. Mads Trier-Blom, Enhed for Brugerstyret Psykiatri, Region Sjælland
5. KL
6. DepressionsForeningen
7. Dansk Selskab for Fysioterapi
8. Danmarks Farmaceutiske Selskab
9. AstraZeneca
10. Dansk Sygepleje Selskab

I høringsfasen er retningslinjen desuden blevet vurderet hos to peer reviewere udpeget af Sundhedsstyrelsen:

- 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

Hej

Jeg er med i reference gruppen til retningslinjen.

Hermed mine kommentarer

Generelle kommentarer: Jeg mener stadig, at det er et problem at retningslinjen belyser så snævert et område af den bipolare sygdom. Men retningslinjen er blevet meget læsevenlig, det er rigtig godt, at alle skemaerne er kommet i bilagsdelen i stedet for midt i teksten. Og der er en god fremadskridende historie under hvert punkt. Der bliver dog en del gentagelser, når I har valgt at sætte det så adskilt op med de tre spørgsmål, men det er til at leve med.

Andre bemærkninger: Jeg synes, at opdelingen i typiske og atypiske antipsykotika ikke er det mest brugte udtryk, men det er måske det mest korrekte?

Jeg forstår ikke indledningen på retningslinjen, ifølge indholdsfortegnelsen starter den på side 8 med indledningen, men før det er der på side 5-7 forklaringen på Evidensens kvalitet - de fire niveauer osv. Er det tænkt som det korte papir, et resumé? Så skal der vel nogen forklaring på og skal det ikke med i indholdsfortegnelsen? Det virker i hvert fald mærkeligt, som det er nu.

Der står under punkt 2.1 at alle patienter skal henvises til et center for affektiv lidelse. I Region Sjælland tilbydes pt. behandling i henhold til behandlingspakken for bipolar lidelse og først, hvis vi ikke kan hjælpe pt. nok med dette tilbudt henvises de til regionsfunktionen for affektiv lidelse, men det er måske som beskrevet i de andre 4 regioner?

Mvh

Lisbeth Lund Pedersen

Venlig hilsen

Lisbeth Lund Pedersen

Ledende overlæge, MHM

Psykiatrien Syd
Færgegårdsvej 15
4760 Vordingborg

Tlf. +4555351104
Mobil +4551333862

llpd@regionsjaelland.dk

www.regionsjaelland.dk



Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og Beredskab
Axel Heides Gade 1
2300 København S
syb@sst.dk



10-03-2014
Sag nr. 14/76
Dokumentnr.
Mikkel Lambach
Tel. 35 29 82 12 / 29 17 09 02
E-mail: Mla@regioner.dk

Danske Regioners høringssvar til NKR for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse

Danske Regioner har modtaget udkast til National klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse i høring. Danske Regioner, der til brug for indeværende høringssvar har indhentet bidrag fra regionerne, har følgende bemærkninger til udkastet.

Generelt

Regionerne giver helt overordnet god respons på udkastet, og retningslinjen opleves gennemarbejdet, kompetent og brugervenlig. Der er tilfredshed med, at dokumentet er bygget op med anbefalingerne først, efterfulgt af supplerende data. Denne opbygning understøtter, at dokumentet kan anvendes som opslagsværk.

Det skal dernæst bemærkes, at regionerne kunne ønske sig en national klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse generelt og ikke kun med fokus på kombinationsbehandling.

Tekstnære/ konkrete bemærkninger

1. Vedrørende medicin

Retningslinjen adresserer anbefalinger for valg af tillægsbehandling til en allerede igangværende monoterapeutisk vedligeholdelsesbehandling hos patienter med bipolar lidelse type I, og anbefaler tillægsbehandling med quetiapin eller lamotrigin.

Der er ikke kommentarer til anbefalinger for præparatvalg, men det bemærkes, at retningslinjen ikke medtager overvejelser om forskel i pris mellem

Dampfærgevej 22
Postboks 2593
2100 København Ø

T 35 29 81 00
F 35 29 83 00
E regioner@regioner.dk

de forskellige formuleringer. Quetiapin som alm. tablet koster i praksissektoren ca. 1-2 kr./DDD, mens quetiapin depottablet koster ca. 30 kr./DDD -.

Side 2

2. Side 7, under Centrale budskaber sidste afsnit:

”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...”

Skal der i stedet for ”frem” stå ”fremfor”?

3. Side 10, afsnit 2.1 Baggrund for valg af spørgsmål, en formulering:

”Depressive episoder er hyppigere end maniske episoder ved bipolar lidelse - patienterne har depressive symptomer en tredjedel af tiden, tre gange mere end maniske symptomer...”

Dette kan formuleres mere klart, fx: ”For hver manisk episode forekommer tre depressive”.

4. Side 12, afsnit 2.1 Baggrund for valg af spørgsmål, sidste afsnit:

”I henhold til en MTV udgivet af Sundhedsstyrelsen bør patienter med bipolar lidelse henvises til...”

Sundhedsstyrelsen skal overveje at angive observationsperioder for de studier, der ligger til grund?

5. Side 19, afsnit 5.2. fjerde anbefaling:

”Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med antipsykotika...”

Det kan overvejes at anføre, at særligt for antidepressiva er evidensen sparsom med kun 2 placebokontrollerede studier inkluderet, heraf begge med tricyklisk antidepressivum. Der foreligger således ikke data fra andre præparatgrupper af antidepressiva. Anbefalingen bør forholde sig hertil.

6. Side 26-28, afsnit 6.5 Arbejdsgruppen overvejelser:

Til klinikerens orientering vil det være en fordel, at p-værdi fremgår de få steder, hvor man benytter ordvalget: ”... akkurat ikke signifikant”.

7. Siderne 37-46, Bilag 6

Side 3

Teksten opleves svært tilgængelig og indforstået. En forklaring, som den på side 47-49 (Bilag 7) vil gøre teksten i bilag 6 lettere tilgængelig.

8. Side 56-58, Bilag 9. Evidensvurderinger, I SoF Tabel, 1. Lithium compared to Placebo for Bipolar Disorder:

I kolonne 2 kan der med fordel angives antallet af patienter/studier. Dette fortsætter i de øvrige efterfølgende tabeller.

Med venlig hilsen

Mikkel Lambach

Område: Psykiatri- og Socialstaben
Afdeling: Psykiatri- og Socialstaben
Journal nr.: 13/21858
Dato: 10. marts 2014
Udarbejdet af: Kirsten Frost Lorenzen
E-mail: Kirsten.Frost.Lorenzen@rsyd.dk
Telefon: 76631053



Høringssvar fra Region Syddanmark vedr. national klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse

Region Syddanmark har haft udkast til national klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse sendt til høring det psykiatriske sygehus.

Region Syddanmark mener overordnet, at det udarbejdede materiale er karakteriseret ved at være grundigt og af en høj kvalitet. Vi har nogle få konkrete bemærkninger til høringsudkastet, som fremgår i nedenstående.

Konkrete bemærkninger

Side 11:

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 effekt og bivirkninger af tidligere behandling, fysisk helbred og psykosocial stress.

Bør suppleres med:

Den enkelte patientens sygehistorie gennemgås grundigt i forhold til anden psykiske lidelse fx angst, OCD og forbrug af rusmidler, som forekommer hyppigere hos patienter med bipolar lidelse end i baggrundsbefolkningen. Yderligere vil overforbrug af alkohol øge risikoen for forgiftning ved kombination af stemningsstabiliserende præparater herunder især litium.

Valg af studier

I denne vejledning tager man udgangspunkt i tilbagefald af depression trods i gangværende stemningsstabiliserende behandling, hvilket kunne være både litium, antiepileptika eller antipsykotika (quitiapin eller fx olanzapin). Der savnes en begundelse på, hvorfor vejledningen ikke har inkluderet kombinationsbehandlingen med fluoxetin og olazapin, som netop i review af Selle (2014) har vist mere effektivt end øvrige præparater ved randomiserende placebo kontrollerede forsøg ved bipolar depression, således konkludere forfatterene:

olanzapine+fluoxetine≥valproate>quetiapine>lurasidone>olanzapine, aripiprazole, and carbamazepine; ziprasidone was ineffective, and lithium remains inadequately studied.

Særligt de manglede studier af litiums effektivt ved bipolar depression fremgår ikke tydeligt i vejledningen, og er i modstrid til placeringen af litium som tillægsbehandling ved i gangværende antipsykotisk behandling ved tilbagefald med bipolar depression.

Valg af søgeord (Mesh termer)

Der savnes begrundelse for, at man ikke har anvendt complementary treatment, som søgemulighed. Hermed bliver vejledningen for ensopret og kun hvilende på præparater, som patienterne skal have udskrevet af en læge/psykiater.

Dette er betænkeligt, idet en række nye komplementære behandlinger ikke har samme omfang af bivirkninger fx metaboliske, hvilket findes hos op til 8% for antipsykotika jf. vejledningen. Videre kan nogle komplementære behandlinger i højere grad tilrådes som tillægsbehandling under graviditet, idet de må antages ikke at skade fosteret, dette gælder især lysbehandling og omega-3. Netop behandlingen af gravide bliver fremhævet som en særlig patientgruppe i vejledningen jf. side 11. Evidens niveauer af komplementær er vurderet af Ravindran, da Silva(2013), hvor af det fremgår:

In bipolar depression, there is Level 1 evidence for adjunctive omega-3s, Level 2 for Sleep deprivation, and Level 3 for Light Therapy.

Behandling med N-acetylcystein (NAC), som både er et kosttilskud og et lægemiddel, er af WFSBP fundet med evidens B netop til valproat eller litium behandling ved bipolar depression, altså netop hvor der er tilbagefald ved en stemningsstabiliserende behandling. NAC findes i dag, kun som håndkøbspræparatet Granon eller Mycolysin og patienterne kan ikke få tilskud, trods udenlandske undersøgelser ranker denne behandling på højde med lamotrigen ved bipolar depression.

Referencer

Ravindran AV¹, da Silva TL Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: a systematic review. J Affect Disord. 2013;150:707-19.

[Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini R.](#) Treatments for Acute Bipolar Depression: Meta-analyses of Placebo-controlled, Monotherapy Trials of Anticonvulsants, Lithium and Antipsychotics. J.Pharmacopsychiatry 2014 Feb 18.

Grunze H¹, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. 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;2:81-109.

Med venlig hilsen

Anette Bækgaard Jacobsen

Afdelingschef i Psykiatri- og Socialstaben

Kommentarer til høringssvar fra

Mads Trier-Blom, Enhed for Brugerstyret psykiatri:

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

Jeg har følgende kommentarer som jeg håber kan komme med i Regionens samlede høringssvar.

Jeg mener at den snævre målgruppe kan vildlede mere end den vejleder.

Mange bipolare vil tro at denne retningslinje også gælder dem, Og man kan frygte at mange læger tilsvarende vil overføre anbefalingerne på bipolare generelt.

Jeg kunne ønske at man lavede en total retningslinje for bipolar lidelse.

Jeg er klar over at kommissoriet har lagt op til at snævre målgruppen ind -

Men denne specificitet tror jeg dog er uhensigtsmæssig

Tilsvarende tænker jeg at indsnævringen af behandlingen til kun at nævne medicin er uhensigtsmæssig. I disse tider fylder muligheden for at komme sig / opnå et meningsfuldt liv / recovery meget selv i sundhedsstyrelsens nationale psykiatri strategi. Jeg finder det påfaldende at der ikke er retningslinjer for hvordan dette opnås.

Denne smalle NKR kan så afgjort ikke stå alene

Jeg opfatter det uhensigtsmæssigt og mangelfuldt, at der ikke er vejledninger i nedtrapning og seponeringsprocedure. Der er patienter hvor bivirkninger eller ønsker kræver at patienten udtrappes af medicinen – og det ville være hensigtsmæssigt om Lægen støttes i dette

Man kunne også ønske afklaret om effekten efter en given stabil periode bliver mindre end risikoen for bivirkninger, hvilket jo ville være en indikation for medicin justeringer.



Sundhedsstyrelsen
Sygehuse og Beredskab
syb@sst.dk

KLs høringssvar på klinisk retningslinje om bipolar lidelse

KL har modtaget udkast til national klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse i høring.

KL noterer sig, at der i forbindelse med udarbejdelsen af retningslinjen er sket en afgrænsning, der gør at retningslinjen modsat de intentioner, der fremgik af kommissoriet, har en yderst begrænset tværsektoriel relevans.

Det fremgår af indledningen til retningslinjen, at retningslinjen af 'begrænsningsmæssige årsager ikke [har] kunnet omfatte øvrige områder indenfor udredning, diagnostik og ikke-farmakologiske behandlingsformer, herunder psykologiske'.

Om end det vurderes relevant, at Sundhedsstyrelsen har udarbejdet anbefalinger indenfor flerstofbehandling til vedligeholdelsesbehandling for bipolar lidelse, er det beklageligt, at retningslinjen udelukkende omhandler et delemne af fagområdet, fremfor at retningslinjen dækker yderligere relevante problemstillinger indenfor bipolar lidelse. Dermed giver retningslinjen ikke relevant personale et fyldestgørende indblik i det flerfaglige evidensgrundlag for behandling af personer med bipolar lidelse.

KL vurderer endvidere, at indholdet af retningslinjen er sprogligt vanskeligt tilgængelig. Det er derfor vigtigt, at det prioriteres, at der udarbejdes en kort udgave af retningslinjen målrettet andre berørte faggrupper.

Den 6. marts 2014

Sags ID: SAG-2013-04579
Dok.ID: 1826478

TLE@kl.dk
Direkte 3370 3562
Mobil 2063 9668

Weidekampsgade 10
Postboks 3370
2300 København S

www.kl.dk
Side 1/2

KL forbeholder sig ret til at komme med eventuelle supplerende bemærkninger efter endt politisk behandling.

Med venlig hilsen

Tina Wahl

Høringssvar fra Depressionsforeningen på:

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

Vi er glade for at der er taget initiativ til denne retningslinje. Vi har dog følgende kommentarer, som vi mener, vil kunne forbedre retningslinjens anvendelighed.

FOR SNÆVER AFGRÆNSNING AF PATIENTGRUPPE

Vi håber at denne retningslinje snarest suppleres af retningslinjer for patienter med bipolar type 2, Rapid cycling, blandingstilstand samt patienter med en gennembrudsmani. Vi finder forsiden er misvisende, idet man skal frem til s. 8. for at se, at retningslinjen kun omfatter en særdeles snæver gruppe bipolare patienter.

VEDLIGEHOULDELSESBEHANDLING:

Vi savner planer for seponering af interventionen, og retningslinjer for dette.

Vi formoder, at efter en given stabil periode bliver risikoen for bivirkninger større end gevinsten ved behandling. Nedtrapning eller udtrapning må nødvendigvis blive mere kompliceret ved en kombinationsbehandling.

ADHÆRENS:

Denne retningslinje har speciallæger som primær målgruppe, og sekundært patienter og pårørende. Vi synes ikke, den i sin nuværende form reelt henvender sig til patienten eller dennes pårørende, formidlingen må kunne strammes op. Som bekendt: jo større forståelse og medbestemmelse, jo større adhærens. I denne forbindelse kunne der gøres opmærksom på f.eks. apps til monitorering, og selvmonitorering.

KOMMENTARER TIL KOMMISSORIE

Da den farmakologiske behandling kun er en meget lille del af de behandlingstiltag, der er nødvendige i en forsvarlig behandling af patienten, bør de øvrige behandlingsmuligheder (som søvnhygiejne o.a.) gøres tydeligere – Da de ellers i praksis let kan glemmes.

Vi vurderer at der har været for kort tid til at lave et anvendeligt redskab for hele den bipolare lidelse. Vi efterlyser at Sundhedsstyrelsen i det hele taget arbejder på at udarbejde retningslinjer for hele det bipolare område, hvori andre dele end den farmakologiske også får en grundig behandling. (se foreksempel den norske NKR i nedenstående link)

KONKLUSION:

Vi synes at kommissoriet og den afsatte tid har begrænset værdien af denne retningslinje afgørende. Man har ikke indtænkt patientgruppen som en målgruppe i formidlingen. Endvidere er der ingen planer for medicinreduktion.

Venlig hilsen

På bestyrelsens vegne

Karen Margrete Nielsen

Mads Trier-Blom

<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-utgreiing-og-behandling-av-bipolare-lidingar/Sider/default.aspx>

Høring:

National Klinisk Retningslinje for KOL Rehabilitering

Til: Sundhedsstyrelsen

Vi har med stor interesse læst den nationale kliniske retningslinje for bipolar lidelse. Dansk Selskab for Fysioterapi tillader sig på eget initiativ at indgive hørings-svar. Såfremt der er opklarende spørgsmål eller yderligere behov, er vi naturligvis behjælpelige.

Dette høringssvar er udarbejdet med input fra et fagligt selskab under Dansk selskab for fysioterapi:

- Dansk Selskab for psykiatrisk og psykosomatisk fysioterapi

Vi håber, Sundhedsstyrelsen og arbejdsgruppen finder kommentarerne i hørings-svaret anvendeligt at arbejde videre med i kvalificeringen af den Nationale kliniske Retningslinje for bipolar lidelse.

Overordnede Kommentarer

Dansk Selskab for fysioterapi anerkender afgrænsningen af denne NKR til kun at indbefatte medicinsk vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse.

Dansk Selskab for psykiatrisk og psykosomatisk fysioterapi er et speciale indenfor fysioterapi, hvor der via superviseret fysisk aktivitet og kropsbevidsthedsterapi udøves særlige tilbud til denne målgruppe med bipolar lidelse. Denne terapiform er en velanvendt del-modalitet i den samlede behandlingsindsats af personer med bipolar lidelse.

Det ville derfor tjene NKR-bipolar lidelse, om Sundhedsstyrelsen i afgrænsnings afsnittet anerkendte, at behandlingen af bipolar lidelse også omhandler fysisk aktivitet evt. i form af specialiseret fysioterapi. Dette kunne eksempelvis skrives som:

"Fysisk aktivitet og kropbevidsthedsterapi indgår ikke i denne nationale retningslinje for bipolar lidelse, men det skal understreges, at forudsætningen for et vellykket rehabiliteringsforløb er, at patienterne også opfordres til fysisk aktivitet og træning og ved særlig behov kan finde fysioterapeutisk vejledning ved specialister indenfor psykiatrisk og psykosomatisk fysioterapi.

Vi håber, at Sundhedsstyrelsen hilser budskabet om fokus på fysisk aktivitet velkomment, og finder det relevant kort at nævne væsentlige non-farmakologiske behandlingstiltag ved bipolar lidelser, herunder fysisk aktivitet.

Med venlig hilsen

Martin B. Josefsen

Formand for Dansk Selskab for Fysioterapi

Dansk Selskab for Fysioterapi

Holmbladsgade 70
2300 København S

Tel.: +45 33414612

E-mail: kontakt@dsfys.dk

Web: www.maaleredskaber.dk og www.daniskselskabforfysioterapi.dk



Sektion for Klinisk Farmaci

Danmarks Farmaceutiske Selskab

Att: Sundhedsstyrelsen

Høringssvar vedr. National Klinisk Retningslinie for bipolar lidelse

Dansk Farmaceutisk Selskab, Sektion for Klinisk Farmaci takker for muligheden for at kommentere på Sundhedsstyrelsens udkast til National Klinisk Retningslinie for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse, med fokus på kombinationsbehandling. Kommentarer er afstemt med vores repræsentant i arbejdsgruppen.

Vi har overordnet følgende to bemærkninger:

1. Retningslinien er blevet **for** snæver
2. Budskaberne er uklare.

Ad 1) Retningslinien er blevet for snæver

Vi anerkender, at der er tale om en kompleks sygdom, og det tidsmæssigt ikke er muligt at adressere samtlige relevante facetter – udredning, diagnose, non-farmakologisk, farmakologisk behandling mv. Når det er sagt, er fokus dog blevet for snævert, idet den udelukkende adresserer en enkelt problemstilling, som i den daglige klinik, vanskeligt kan ses isoleret fra den komplekse farmakologiske behandling der foregår i alle sygdommens faser. Det må således forventes, at den medicinske behandling der i praksis ofte anvendes i den akutte maniske (fx antipsykotika) og depressive faser (fx SSRI) kan influere på vedligeholdelsesbehandlingen ift. både præparatvalg, bivirkninger og mulige interaktioner.

Ad 2) Budskaberne er uklare

De såkaldte centrale budskaber er en opstilling af svarene på de meget detaljerede PICO-spørgsmål, hvilket - set fra et metodemæssigt synspunkt – sikkert synes hensigtsmæssigt. Disse mange cirkulære slutninger gør det imidlertid umådeligt vanskeligt, at gennemskue, hvad det egentlig er klinikerens skal gøre i praksis for at tilbyde sin patient den bedst mulige behandling. Dvs. hvilke hensigtsmæssige ændringer i ordinationsadfærd bør ske som følge af retningslinien.

Vi håber at disse to centrale ankepunkter vedrørende afgrænsning og formidling også vil blive taget i betragtning i kommende retningslinier fra Sundhedsstyrelsen.

Vi bidrager også gerne fremover med repræsentanter til arbejdsgrupper, hvor farmakologiske problemstillinger er centrale.

Med venlig hilsen

Dorte Glintborg
Danmarks Farmaceutiske Selskab
Formand for Sektion for Klinisk Farmaci

AstraZeneca ønsker at afgive høringssvar for den nationale kliniske retningslinje (NKR) for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse for tillægsbehandling i den situation, hvor monoterapi har vist sig utilstrækkelig som vedligeholdelsesbehandling.

AstraZeneca bifalder, at quetiapin på baggrund af indikationer, den bagvedliggende evidens og den mangeårige kliniske erfaring har fået en central plads i den nationale kliniske retningslinje indenfor vedligeholdelses behandling af bipolar lidelse.

- **↑ 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**
- **✓ 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.**
- **↑ 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 (???)**

Som beskrevet i Kommissorium for NKR BP, er bipolar lidelse karakteriseret ved hyppige depressive og maniske episoder med forværring i løbet af sygdommen, hyppige psykiatriske indlæggelser, stor risiko for nedsat arbejdsevne og førtidspensionering samt 20 gange øget selvmordsrisiko i forhold til baggrundsbefolkningen.

Regeringen, Danske Regioner og KL er enige om at fastsætte følgende mål for den patient rettede forebyggelsesindsats, ifølge aftale om regionernes økonomi for 2014:

- Færre uhensigtsmæssige genindlæggelser.
- Færre forebyggelige indlæggelser.
- Færre uhensigtsmæssige akutte korttidsindlæggelser.
- Færre færdigbehandlede patienter, der optager en seng på sygehusene
(ref.: Økonomiaftale 2014)

Bivirkninger og fastholdelse af behandling

I Danske Regioners rapporter "En Psykiatri i verdensklasse - På vej dertil" og "Kvalitet i psykiatrien" ny dagsorden for diagnostik og behandling, fremhæves bl.a.:

- At der skal sikres øget fokus på bivirkninger af antipsykotisk medicin.
- Og at den psykiatriske patient skal fastholdes, indtil det samlede behandlingsforløb er tilendebragt, da dette øger den samlede behandlings kvalitet. (ref: <http://www.e-pages.dk/regioner/20/>)

Høringssvar for National klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse.

- Det gælder om at undgå recidiv.
- Patientens tilstand er forringet ikke alene under, men også lang tid efter recidivet
- Tertiær forebyggelse sigter mod at hindre tilbagefald og deraf følgende forværring og kronificering. (rapport: dokumentation for barriere for optimal psykiatrisk behandling, Psykiatrifonden.dk)
- Det er velkendt, at non-compliance hos patienter med psykotiske lidelser især skyldes bivirkninger som EPS der omfatter bevægelsesforstyrrelser som muskelspasmer og muskelstivhed, rysten og urolig adfærd.
- Herudover er der bivirkninger som vægtøgning og træthed. (Psykiatrifonden.dk)
- Andelen af patienter, som har søvn og sedationsbivirkninger, må højst være 15 % (NIP skizofreni 2011)
- Derfor anbefales antipsykotiske lægemidler, der giver den enkelte patient færrest mulige bivirkninger, herunder depotmedicin. (NIP skizofreni 2011, Psykiatrifonden.dk)

Endelig er den medikamentelle behandling med antipsykotika kompliceret af hyppig forekomst af bivirkninger og behandlingssvigt, hvilket kan føre til en dårlig efterlevelse af behandlingen med øget risiko for sygdomsrecidiv og genindlæggelse.

(Ref: Rutinebrug af CYP-test ved antipsykotisk behandling – en medicinsk teknologivurdering)

AstraZeneca har gennem mange år forsket intensivt i behandlingen af psykiske lidelser. Forskningsresultaterne har blandt andet resulteret i, at quetiapin idag er det stof med den bredeste indikation til behandling af affektive lidelser.

Sideløbende har AstraZeneca forsket i at udvikle en formulering, der kunne afhjælpe de hyppigste rapporterede bivirkninger ved den almindelige Seroquel tablet: sedation og svimmelhed. Det resulterede i depottabletten Seroquel Prolong.

Siden 2009 har quetiapin i form af Seroquel og Seroquel Prolong været det hyppigst anvendte antipsykotiske lægemiddel i Danmark.

Den udbredte brug af quetiapin er i høj grad båret af anvendelsen af Seroquel Prolong til behandling af affektive lidelser.

Da brugen af Seroquel Prolong til behandling af bipolar lidelse, herunder vedligeholdelsesbehandling som tillægs terapi, er god klinisk praksis i Danmark, og bidrager til opfyldelse af ovenstående udvalgte behandlingsmål, ville det være hensigtsmæssigt for de behandlingsmæssige gevinster af NKR, bipolar lidelse, at tilføje Seroquel Prolong til den endelige retningslinje.

I det følgende redegøres for klinisk relevante forskelle imellem de to formuleringer af quetiapin.

Der er følgende forskelle imellem depot-tablet Seroquel Prolong og almindelige film-overtrukken tablet quetiapin:

- Farmakologiske forskelle
- Forskelle i dosering – Seroquel Prolong doseres 1 gang daglig; alm. quetiapin doseres 2 gange dagligt.
- Forskel i dosistitrering
- Forskel i tolerabilitet
- Forskel i de kliniske data
- Forskel i anvendelsen i klinisk praksis

Yderligere information og dokumentation findes i vedlagte dokument.

Forskelle imellem Seroquel Prolong (depot tablet) og quetiapin (alm. film-overtrukket tablet)

1. Farmakologiske forskelle

Quetiapin doseres 2 gange dagligt ved behandling af skizofreni, moderate til svære maniske episoder mani samt depressive episoder tilbagefaldsforebyggende behandling af disse ved bipolar lidelse (1).

Der er 2 grunde til det:

- 1) På grund af quetiapins korte halveringstid når dette gives som en alm. film-overtrukket tablet (ca. 7 timer) kræves dosering af quetiapin 2 gange dagligt for at opretholde plasma koncentrationen på det ønskede niveau (1). Seroquel Prolong -som er en depot-tablet- doseres derimod 1 gang dagligt, har en længere frigivelse af quetiapin, og muliggør derfor en hurtigere optitrering til den ønskede virksomme dosis (2).
- 2) Der er risiko for orthostatisk hypotension ved behandlingsstart hvor almindelig quetiapin -dosen øges for hurtigt ved opstart af behandling af skizofreni og mani (>400mg/dag). Det samme er ikke gældende ved Seroquel Prolong (3).

Seroquel Prolong har følgende godkendte indikationer: Tilbagefalds-forebyggende behandling af stabile skizofrenipatienter, behandling af moderate til svære mani-episoder, depressive episoder samt som forebyggende behandling af disse ved bipolar lidelse. Derudover også som tillægsterapi hos patienter med unipolar depression (major depression), der har suboptimalt respons på monoterapi med antidepressiva (2).

2. Forskelle i dosering

En medicinsk behandling, der doseres én gang dagligt øger patientens compliance med den ordinerede behandling. Dette eksempel vist blandt patienter med skizofreni (4-7).

Manglende compliance og afbrydelse af behandlingen er forbundet med forværring af symptomer, øget risiko for tilbagefald, øget risiko for indlæggelse og længere hospitalsophold. Stigning i risiko for at blive indlagt var fire gange højere for lav compliance sammenlignet skizofreni patienter med god compliance (8).

3. Forskel i dosistitrering

Seroquel Prolong giver mulighed for hurtig titrering til terapeutisk dosis på 2. dagen i behandlingen af skizofreni og bipolar mani, sammenlignet med 4-7 dage med almindelig quetiapin (2).

4. Forskellen i tolerabilitet

Mange patienter oplever øget dag-sedation som problematisk, da det påvirker deres livskvalitet

Høringssvar for National klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse.

negativt, hvilket også kan føre til dårlig compliance (7). Seroquel Prolong har en bivirkningsprofil, der adskiller sig fra almindelig quetiapin. En forskel mellem de to formuleringer er, at Seroquel Prolong er forbundet med en lavere grad af dag-sedation sammenlignet med quetiapin. Seroquel Prolong er ligeledes forbundet med lavere grad af svimmelhed og patient-rapporterede bivirkninger overordnet set (3, 9, 10).

Sedation At Seroquel Prolong er forbundet med lavere grad af sedation i dagtimerne end Seroquel, er påvist hos raske frivillige og hos patienter med bipolar affektiv sindslidelse.(Datto et al; Riesenberget al).

Ifølge Weisler et al. hvor quetiapin i form af Seroquel IR, blev undersøgt som stemningsstabiliserende behandling over en 2 årig periode, var sedation den hyppigst årsag til behandlingsophør.

Svimmelhed i forbindelse med ortostatisk hypotension

Forekomsten af ortostatisk hypotension er mindre når der gives Seroquel Prolong i forhold til Seroquel. Mamo et al påviste at incidensen af ortostatisk hypotension (vurderet ved hjælp af UKU-bivirkningsskalaen) var 0 % hos patienter behandlet med Seroquel Prolong sammenlignet med 33% hos Seroquel patienter.

5. Forskelle i de kliniske data

Skizofreni og bipolar lidelse kan være forbundet med tilbagevendende sygdomsepisoder. En patients funktion forringes efter hvert tilbagefald patienten gennemgår. Kliniske data viser at, at Seroquel Prolong forebygger tilbagefald ved skizofreni (2,11, 12). Tilsvarende data mangler for quetiapin (1).

6. Seroquel Prolong og quetiapin anvendes forskelligt i klinisk praksis

Den kliniske anvendelse af Seroquel Prolong og quetiapin ved skizofreni og bipolar lidelse er dokumenteret i 3 nordiske nyligt publicerede studier (13-15).

Konklusionerne fra disse viser at:

- Seroquel Prolong anvendes i højere doser end quetiapin, og hyppigere som primær antipsykotisk medicin.
- En ikke ubetydelig andel af patienterne får en dosis af Seroquel Prolong og en lavere dosis af quetiapin samtidig.
- Seroquel Prolong blev under indlæggelse og ved udskrivning oftere end quetiapin anvendt som monoterapi.
- Færre patienter i behandling med Seroquel Prolong i forhold til patienter i quetiapin behandling ophørte med behandlingen pga. non-adherence.

Høringssvar for National klinisk retningslinje for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse.

Hurtig dosistitrering

Seroquel Prolong muliggør hurtig optitrering af dosis til det terapeutiske niveau, uden at patienten udsættes for bivirkninger (f.eks. ortostatisk hypotension). Dosis af Seroquel Prolong kan optitreres til terapeutisk niveau på 600 mg inden for 2 dage, sammenlignet med 4 eller 5 dage for Seroquel (www.produktresume.dk) Hurtig dosistitrering forenkler den medicinske behandling, måldosis og den kliniske effekt opnås dermed hurtigere. Dette er relevant i såvel den akutte maniske fase og den akutte fase hos patienten med skizofreni. Biotilgængeligheden mellem de 2 formuleringer af quetiapin er ens. Lægemiddelstyrelsen godkendte i januar 2008 på baggrund af indsendte data at de godkendte indikationer for Seroquel også var gældende for Seroquel Prolong.

AstraZeneca har efterfølgende udført 2 placebo kontrollerede studier på henholdsvis patienter med bipolar lidelse i akut manisk fase og akut depressiv fase behandlet med Seroquel Prolong (16,17). Dette har bl.a. resulteret i, at Seroquel Prolong bliver rekommanderet som 1. linje behandling ved behandling af mani og bipolar depression I+II i 2013 opdateringen af CANMAT guidelines for bipolar disorder. (19)

Akut vs. Vedligeholdelses behandling:

I sundhedsstyrelsens publikation vedr. antipsykotisk medicin ved skizofreni og bipolar lidelse samt i vejledning om behandling med antipsykotika ved bipolar depression, anbefales det at:

- Patienter med akut opståede symptomer med skizofreni, mani eller bipolare affektive lidelser, bør behandles af speciallæger i psykiatri overvejende ved psykiatrisk afdeling eller distriktpsikiatrisk center.

I den efterfølgende behandlings- og stabiliseringsfase, bør patienten principielt fortsat behandles med det præparat, som har vist sig effektivt i den akutte fase.

Ved overgang til vedligeholdelsesbehandling bør den antipsykotiske behandling revurderes med henblik på eventuelt at fortsætte den initiale behandling, eller på grund af bivirkninger, at overgå til et andet præparat (19) (ref.: <http://www.sst.dk/publ/Publ2006/KOT/Antipsyk/Antipsyk.pdf>)

- Behandling af depression ved bipolar lidelse (F31)

Vedligeholdelsesbehandlingsfasen:

Behandlingen bør fortsætte i denne fase med samme præparat og dosering, som var effektiv i den akutte fase (20) (ref.: http://www.sst.dk/publ/vejledninger/00/vejledninger_x_3/clean.htm)

Referencer:

- (1) Seroquel SPC, se: www.produktresume.dk
- (2) Seroquel Prolong SPC, se: www.produktresume.dk
- (3) Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, Kapur S. Quetiapine extended-release versus immediate release formulation: a positron emission tomography study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:81-86
- (4) Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B 2007, The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Feb; 90(1-3):229-37
- (5) Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, Magouirk B, Rush AJ 2005, A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2005; 133:129-133
- (6) Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearsall HR, Woods SW. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):354-360
- (7) Fleischhacker WW, Hofer A, Hummer M 2007, Managing schizophrenia: The compliance challenge, Second edition, Current Medicine Group, 2007
- (8) Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalization in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8(32)
- (9) Datto C, Berggren L, Patel JB, Eriksson H 2009, Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: A randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clinical Therapeutics* 2009;31(3):492-502
- (10) Riesenberger R et al. Self-Reported Sedation Profile of Quetiapine Extended-Release and Quetiapine Immediate-Release During 6-Day Initial Dose Escalation in Bipolar Depression: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase IV Study. *Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 11, 2012*
- (11) Peuskens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, Persson I, Meulien D. 2007, Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007;4(11):34-50
- (12) Knapp M, Locklear J, Järbrink K, Impact of psychotic relapse definitions in assessing drug efficacy and costs: comparison of quetiapine depot, olanzapine and paliperidone ER, *Current Medical Research and Opinion*, vol. 25, no. 7, 2009, 1593–1603
- (13) Hallinen T et al. 2011, Differential use of extended and immediate release quetiapine: A naturalistic study of Finnish inpatients with schizophrenia spectrum or bipolar disorders, *BMJ Open* 2012; 2:e000915. Doi:10.1136/bmj.open-2012-000915
- (14) Eriksson L et al. 2011, Use of quetiapine XR and quetiapine IR in clinical practice for hospitalized schizophrenic patients a retrospective study, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* published online 1 August 2012
- (15) Emborg C et al., A retrospective study of clinical usage of quetiapine XR and quetiapine IR in outpatients with schizophrenia in Denmark, *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2012; 27: 492–498.
- (16) Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010; 121: 106–115.
- (17) Cutler, AJ et al, Extended-Release Quetiapine as Monotherapy for the Treatment of Adults With Acute Mania: A Randomized, Double-Blind, 3-Week Trial. *Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 11, 2011* 2013, Pages 209euti
- (18) 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
- (19) (ref: <http://www.sst.dk/publ/Publ2006/KOT/Antipsyk/Antipsyk.pdf>)
- (20) (ref.: http://www.sst.dk/publ/vejledninger/00/vejledninger_x_3/clean.htm)

Til Sundhedsstyrelsen

14. marts 2014

Høringssvar fra DASYS vedr. NKR for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse – med fokus på kombinationsbehandling.

Dansk Sygepleje Selskab har modtaget forespørgsel på overstående og vi takker for muligheden for at indgive høringssvar.

Vi har sendt retningslinjerne til de øvrige faglige selskaber, der er medlem af DASYS og vi har modtaget nedenstående kommentarer fra Fagligt Selskab for Psykiatriske Sygeplejersker.

Retningslinjen virker grundig og systematisk gennemarbejdet. Retningslinjen henvender sig primært til speciallæger i psykiatri, som arbejder i specialiserede enheder, og omhandler en snæver patientgruppe. Dette giver anledning til overvejelser om i hvilket omfang retningslinjen får betydning i klinisk praksis.

Sygeplejersker, der arbejder i specialiserede enheder med behandling af patienter med bipolare lidelser, forventes at kunne drage nogen nytte af retningslinjen. Retningslinjen opleves ikke læsevenlig hvilket med fordel kunne tænkes ind i udarbejdelsen af ”quick guiden”.

Der er positivt at man i retningslinjen gør opmærksom på betydningen af samtidige andre behandlingsformer, herunder systematisk gruppebaseret psykoedukation som synes at have selvstændig forebyggende effekt og kan øge adhærens til medicinsk behandling.

Vi anerkender behovet for kliniske retningslinjer indenfor medicinsk behandling af bipolare lidelser. Samtidig ser vi et behov for at der udarbejdes andre kliniske retningslinjer med fokus på ikke medicinske behandlingstiltag, herunder tiltag der kunne øge adhærens til medicinsk behandling.

Skulle vores høringssvar give anledning til spørgsmål uddyber vi naturligvis gerne vores synspunkter.

Med venlig hilsen

Bente Hoeck
Medlem af DASYS' bestyrelse