

Läkemedelsriktlinjer för bipolär sjukdom följs i hög utsträckning

Charlotte Persson, ST-läkare, Psykiatri Psykos

Mathias Kardell, statistiker, Bipolär (Nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom)

Kristina Annerbrink, med dr, ST-läkare, Psykiatri Psykos

Anniella Isgren, doktorand, ST-läkare, Psykiatri Psykos

Alina Karanti, doktorand, vårdavdelningsöverläkare, Psykiatri Affektiva; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Mikael Landén, professor, överläkare, sektionen för psykiatri och neurokemi, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm
 ● mikael.landén@neuro.gu.se

Bipolär sjukdom är en allvarlig psykisk sjukdom som drabbar ca 2 procent av befolkningen och medför stort lidande för drabbade och anhöriga. Sjukdomen leder även till betydande samhällskostnader. Med svenska data har vi beräknat den årliga kostnaden till 258 000 kronor per drabbad person och år (2009 års kostnadsläge) [1]. Bipolär sjukdom kännetecknas av skov av sjuklig förstämning. Förhöjt stämningsläge benämns mani eller hypomani; sänkt stämningsläge kallas depression. Det typiska för bipolär sjukdom är att man återfår funktionsnivå och normalt stämningsläge mellan skoven. Vid framgångsrik behandling kan sjukdomsskov undvikas under flera decennier. Sjukdomen är livslång och kräver därför ofta livslång förebyggande behandling. Det finns svenska och internationella riktlinjer för både akut och förebyggande behandling. Även om dessa riktlinjer skiljer sig i detaljer finns en samsyn kring att grundbulsten är stämningsstabiliserande läkemedel, i första hand litium [2-6].

Litium har använts i decennier och har även i moderna studier visats förebygga sjukdomsskov. Det finns emellertid andra läkemedel som också visat sig effektiva som återfallsförebyggande behandling, exempelvis de antiepileptiska preparaten lamotrigin (endast profylaktiskt mot depression), valproat och karbamazepin (endast profylaktiskt mot manier) [7,8]. Vidare har andra generationens antipsykotiska medel visat sig effektiva mot framför allt mani men även depression och kan i andra hand användas för återfallsprevention. I denna rapport reserverar vi dock begreppet stämningsstabiliserande preparat för litium eller antiepileptiska preparat. Antidepressiva läkemedels effekt och lämplighet vid bipolär sjukdom är omdiskuterad. Det gäller framför allt risken för överslag i mani, men antidepressiva verkar också vara mindre effektiva vid bipolär depression än vid unipolär depression. Vi och andra har dock visat att det inte föreligger någon ökad risk för överslag i mani om patienten samtidigt står på ett stämningsstabiliserande läkemedel [9]. Bensodiazepiner kan användas som korttidsbehandling vid akuta skov och akuta ångesttillstånd, men långtidsbehandling bör undvikas på grund av preparatens beroendeframkallande potential [5].

Samsjukligheten med andra psykiska sjukdomar är betydande. Exempelvis har vi i ett tidigare arbete uppskattat att samsjukligheten med ADHD bland vuxna med bipolär sjukdom är 16 procent [10]. Behandling med centralstimulerande läkemedel mot ADHD vid bipolär sjukdom är dock kontroversiellt av delvis samma skäl som för antidepressiva: man är rädd för att utlösa ett maniskt skov.

De mest etablerade undergrupperna av bipolär sjukdom är typ I och typ II [11]. Medan patienter med

typ I någon gång haft ett maniskt skov, drabbas personer med typ II av depressiva och hypomana skov. Symtomen är desamma vid maniska och hypomana skov, men hypomana skov är mildare och leder inte till samma grad av funktionsnedsättning.

De flesta läkemedelsstudier har gjorts på bipolär sjukdom typ I och de nationella riktlinjerna är skrivna utifrån denna grupp. Vad gäller riktlinjer för bipolär sjukdom typ II finns mindre evidens, och behandlare hänvisas till att följa riktlinjer för bipolär sjukdom typ I kombinerat med klinisk erfarenhet. Svenska psykiatriska föreningens kliniska riktlinjer rekommenderar i första hand litium som återfallsförebyggande behandling. Om monoterapi inte är tillräckligt rekommenderas tillägg av quetiapin, olanzapin, antidepressiva, lamotrigin eller aripiprazol [5]. Kliniskt vet vi att en stor andel av patienterna står på kombinationsbehandling med läkemedel som har olika verkningsmekanismer. Med tanke på sjukdomens komplexitet och individuella skillnader i sjukdomsbild är det viktigt att klinikern anpassar behandlingen för varje individ. Målet är skovfrihet till priset av så få bieffekter som möjligt.

Syftet med denna studie var att undersöka vilken läkemedelsbehandling patienter diagnostiserade med bipolär sjukdom i Sverige faktiskt får och hur denna behandling relaterar till de svenska kliniska riktlinjerna [5] samt att undersöka eventuella skillnader i förskrivningsmönstret mellan undergrupperna bipolär sjukdom typ I och typ II.

METOD

Det Nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom, BipolärR, startade sin verksamhet 2004 och har nu ca 166 enheter anslutna över hela landet. I registret är det möjligt att registrera bipolär sjukdom typ I, bipolär sjukdom typ II, bipolär sjukdom utan närmare specifikation, cyklotymi och schizoaftaktivt syndrom av bipolär typ. Efter att patienterna registrerats följs de upp årligen. I denna studie analyserades

HUVUDBUDSKAP

- Vi har undersökt om läkemedelsrekommendationer för behandling av individer med bipolär sjukdom följs i den kliniska vardagen.
- Analys av data från nationella kvalitetsregistret BipolärR visar att rådande rekommendationer följs i hög utsträckning.
- Det finns väsentliga skillnader i läkemedelsbehandling mellan typ I och typ II av bipolär sjukdom.
- Andelen individer som använde bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel var hög.

TABELL 1. Kliniska karakteristika hos studiepopulationen.

	Bipolär sjukdom typ I	Bipolär sjukdom typ II
• Deltagare, antal	3 182	3 522
• Medelålder, år (standardavvikelse)	52,8 (15,9)	45,3 (15,8)
• Könsfördelning kvinnor/män, procent	58,0/42,0	68,1/31,9

avidentifierade data för de individer med bipolär sjukdom typ I och typ II som registrerades under 2015; både nyregistreringar och uppföljningar inkluderades.

För statistiska analyser använde vi SPSS-version 21 (Armonk, NY: IBM Corp). Vi analyserade bipolär sjukdom typ I och typ II separat samt jämförde dessa grupper med varandra med hjälp av χ^2 -test. En logistisk regressionsmodell användes för att närmare undersöka skillnaderna i förskrivning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel mellan bipolär sjukdom typ I och typ II. Vi justerade för förväxlingsfaktorerna kön, ålder samt samsjuklighet med ångest-syndrom eller substansbrukssyndrom.

RESULTAT

Tabell 1 visar distribution av diagnoserna samt kön och ålder för studiepopulationen. I gruppen med bipolär sjukdom typ II var andelen kvinnor högre (68 versus 58 procent) och medelåldern lägre (45 versus 53 år) än i gruppen med typ I.

Tabell 2 visar andelen individer som använde olika läkemedelskombinationer per undergrupp. En liten andel, som dock var signifikant större i typ II-gruppen, använde inga läkemedel. Färre än en tredjedel av personerna med bipolär sjukdom typ I och en fjärdedel av personerna med typ II behandlades enbart med ett stämningsstabiliserande medel. 21 procent i typ I-gruppen och 11 procent i typ II-gruppen använde litium i monoterapi. Totalt var det 36 procent i typ I-gruppen och 33 procent i typ II-gruppen som behandlades med ett enda psykotropt läkemedel. Majoriteten hade således någon form av kombinationsbehandling. Grupperna skiljde sig emellertid åt vad gäller vilken kombination som var vanligast. För bipolär sjukdom typ I var kombinationen stämningsstabiliserande och antipsykotiskt preparat vanligast. Vid bipolär sjukdom typ II var den vanligaste kombinationen stämningsstabiliserande tillsammans med antidepressivt preparat. Endast ett fåtal förskrevs ett antipsykotiskt eller antidepressivt preparat som monoterapi.

I Tabell 3 visas läkemedelsanvändningen med avseende på läkemedelsgrupper och specifika preparat. En betydande majoritet av patienterna i såväl typ I-som typ II-gruppen använde stämningsstabiliserande läkemedel. I gruppen bipolär sjukdom typ I hade två tredjedelar litiumbehandling, och det näst vanligaste stämningsstabiliserande läkemedlet var lamotrigin. Vid bipolär sjukdom typ II var i stället lamotrigin det vanligaste förskrivna stämningsstabiliserande läkemedlet och litium det näst vanligaste. La-

TABELL 2. Andel individer som står på olika läkemedelskombinationer per underdiagnos.

	Bipolär sjukdom typ I, n = 3 182, andel (procent)	Bipolär sjukdom typ II, n = 3 522, andel (procent)	P-värde
Inget stämningsstabiliserande, antipsykotikum eller antidepressivum	3,2	6,6	< 0,001
Monoterapi			
Stämningsstabiliserande preparat	29,4	25,4	< 0,001
Antidepressivt preparat	1,9	4,6	< 0,001
Antipsykotiskt preparat	4,9	2,6	< 0,001
Kombinationsbehandlingar			
Stämningsstabiliserande och antidepressivum	16,1	28,4	< 0,001
Stämningsstabiliserande och antipsykotikum	26,7	12,2	< 0,001
Antipsykotikum och antidepressivum	3,0	3,4	0,392
Stämningsstabiliserande, antipsykotikum och antidepressivum	14,2	16,3	0,018
Stämningsstabiliserande, antipsykotikum, antidepressivum och bensodiazepiner/bensodiazepinliknande medel	8,5	8,2	0,652

TABELL 3. Läkemedelsanvändning i respektive undergrupp.

	Bipolär sjukdom typ I, n = 3 182, andel (procent)	Bipolär sjukdom typ II, n = 3 522, andel (procent)	P-värde
Stämningsstabiliserande preparat			
Litium	65,0	40,0	< 0,001
Valproat	11,8	6,4	< 0,001
Lamotrigin	18,2	42,0	< 0,001
Karbamazepin	1,7	0,9	0,003
Annat stämningsstabiliserande	4,3	5,7	0,011
Antipsykotiska preparat			
Olanzapin	17,2	7,7	< 0,001
Quetiapin	18,3	19,5	0,210
Aripiprazol	6,3	5,0	0,025
Klozapin	0,7	0,1	< 0,001
Annat atypiskt antipsykotikum	0,7	0,1	< 0,001
Typiskt antipsykotikum	6,0	1,9	< 0,001
Läkemedelsgrupper			
Stämningsstabiliserande	86,8	82,7	< 0,001
Antidepressivum	35,3	53,0	< 0,001
Antipsykotikum	48,8	34,7	< 0,001
Bensodiazepiner/bensodiazepinliknande medel	44,5	38,1	< 0,001
ADHD-läkemedel	3,1	6,6	< 0,001

motrigin var dubbelt så vanligt vid bipolär sjukdom typ II som vid typ I.

Nästan hälften av personerna med bipolär sjukdom typ I och över en tredjedel av personerna med bipolär

sjukdom typ II behandlades med något antipsykotiskt preparat. Över en tredjedel av personerna med bipolär sjukdom typ I och över hälften av personerna med typ II använde antidepressiva läkemedel (Tabell 3). ADHD-läkemedel förekom i mindre utsträckning men var dubbelt så vanliga i typ II-gruppen. Bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel var vanligast bland individer med bipolär sjukdom typ I. Denna skillnad var signifikant även när vi justerade för förväxlingsfaktorerna ålder, kön samt samsjuklighet i ångest- och substansbrukssyndrom.

DISKUSSION

Vi använde det nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom - Bipolär - för att undersöka vilken läkemedelsbehandling som används vid bipolär sjukdom i den kliniska vardagen. Överlag visar sammanställningen att rådande rekommendationer följs. En klar majoritet av individerna förskrivs stämningsstabiliserande läkemedel, antingen i monoterapi eller som del i kombinationsbehandling. Vid bipolär sjukdom typ I, där litium är förstahandsvalet, använder en majoritet detta preparat. Vi har i tidigare studier emellertid rapporterat att användningen av litium vid bipolär sjukdom minskat under senare år [12].

Endast en liten andel är helt utan läkemedelsbehandling för sin bipolära sjukdom eller får andra icke-rekommenderade behandlingsregimer såsom antidepressiva eller antipsykotiska läkemedel i monoterapi. Eftersom behandlingen måste individanpassas kan man argumentera för att detta är ett rimligt avsteg från rådande rekommendationer. En stor andel patienter i såväl typ I- som typ II-gruppen använder kombinationsterapi med läkemedel från flera grupper. Klinisk erfarenhet och internationella studier visar att kombinationsbehandling är vanligt förekommande i klinisk praxis trots att det väsentligen saknas studier på området [13-16]. Vid kombinationsbehandling är det viktigt att ta interaktioner i beaktande. Kombinationsbehandling kan också innebära ökad risk för biverkningar och ökade läkemedelskostnader, men det kan också vara tvärtom: kombinationsbehandling skulle också kunna medge lägre doser av respektive läkemedel och därmed lägre risk för biverkningar och lägre kostnader. Eftersom det finns många möjliga kombinationer av läkemedel kommer evidensen för sådan behandling alltid att vara begränsad, och det är särskilt viktigt att följa upp individens reaktioner på den unika kombinationen.

Det är anmärkningsvärt att en så hög andel individer har pågående behandling med bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande preparat: 45 procent i gruppen med bipolär sjukdom typ I och 38 procent av dem med bipolär sjukdom typ II. Detta överensstämmer dåligt med rådande riktlinjer där det framgår att indikation för bensodiazepiner föreligger vid akuta försämringar i skov och därefter bör sättas ut så snart som möjligt. Emellertid görs i Bipolär ingen åtskillnad mellan bensodiazepiner och bensodiazepinliknande preparat varför denna höga siffra möjligen kan förklaras av förskrivning av insomningsmedel. I avsaknad av länkning till Läkemedelsregistret kunde vi inte i denna studie undersöka detta närmare.

Det är intressant att notera den höga andelen indi-

vider som står på antidepressiva läkemedel. Antidepressivas roll vid bipolär sjukdom har diskuterats intensivt i många år [17]. Att en så stor andel trots detta använder antidepressiva läkemedel tyder på att klini-

»Att en så stor andel ... använder antidepressiva läkemedel tyder på att kliniker, eller patienter, anser att de trots allt behövs.«

ker, eller patienter, anser att de trots allt behövs.

Läkemedelsbehandling mot ADHD är dock fortfarande begränsad vid bipolär sjukdom: endast 5,4 procent av samtliga i registret erhåller sådan. Samsjukligheten med ADHD tros vara högre än så, runt 10-20 procent. Även om inte alla som diagnostiseras med ADHD ska behandlas med läkemedel kan denna låga siffra vara uttryck för försiktighet i förskrivning med tanke på risk för överslag i stämningsslag till hypomani/mani.

Vad gäller skillnader i läkemedelsanvändning mellan individer med bipolär sjukdom typ I och typ II vill vi lyfta fram två saker. För det första är litium det vanligaste stämningsstabiliserande preparatet vid bipolär sjukdom typ I medan lamotrigin är vanligast vid typ II. Lamotrigin är effektivt för att förebygga depression men inte mani. Det är därför ändamålsenligt att detta används i högre utsträckning för patienter med bipolär sjukdom typ II, där depressiva episoder dominerar sjukdomsbilden [5]. För det andra skiljer sig de vanligaste läkemedelskombinationerna åt. Vid bipolär sjukdom typ I är kombinationen stämningsstabiliserande och antipsykotiskt preparat vanligast medan kombinationen stämningsstabiliserande och antidepressivt läkemedel är vanligast vid typ II. Detta är rimligt givet skillnaden i sjukdomsbild. Hos individer med bipolär sjukdom typ I är det viktigt att ha skydd mot manier, vilket avspeglas i tillägg av antipsykotiskt preparat. Hos individer med bipolär sjukdom typ II orsakar återkommande depressiva skov det största lidandet, vilket förklarar tilläggsbehandling med antidepressiva preparat.

En styrka med denna studie är att data från kvalitetsregistret Bipolär inkluderar ett stort antal individer från vårdinrättningar över hela landet. En svaghet är att registret trots detta inte är heltäckande och det blir därför ett urval av patienterna med bipolär sjukdom som inkluderas. Kvalitetsregistret Bipolär har dock undersökt representativiteten och funnit att kön och ålder svarar väl mot den totala populationen med bipolär sjukdom i Sverige [18]. En annan fördel är att Bipolär registrerar undergrupperna av bipolära syndrom, vilket inte görs i ICD-systemet som används i Patientregistret. Det hade därför inte varit möjligt att göra denna studie med data från Socialstyrelsens patientregister och Läkemedelsregistret. En svaghet är att uppgifterna om läkemedelsbehandling bygger på

vad behandlarna rapporterat till registret. Vi har inga uppgifter om följsamheten till behandlingen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Kristina Annerbrink har medverkat i rådgivande kommitté för Otsuka Pharma Scandinavia; Alina Karanti har medverkat i kliniska prövningar för

Lundbeck samt erhållit föreläsningsarvode från Eli Lilly Sweden; Mikael Landén har erhållit föreläsningsarvode från AstraZeneca Sverige, BioPhausia och Servier Sverige samt medverkat i rådgivande kommitté för Lundbeck.

○Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:D77T

REFERENSER

- Ekman M, Granström O, Omerov S, et al. The societal cost of bipolar disorder in Sweden. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(10):1601-10.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30(6):495-553.
- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Focus*. 2003;1(1):64-110.
- Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, et al. Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5673.
- Bipolär sjukdom. Kliniska riktlinjer för utredning och behandling. *Svensk Psykiatri* 14. Stockholm: Svenska psykiatriska föreningen, Gotha Fortbildning; 2014.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, 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.
- Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(1):19-24.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):394-412.
- Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1067-73.
- Rydén E, Thase ME, Stråht D, et al. A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(3):239-46.
- Datto C, Pottorf WJ, Feeley L, et al. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2016;15:9.
- Karanti A, Kardell M, Lundberg U, et al. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;195:50-6.
- Baek JH, Ha K, Yatham LN, et al. Pattern of pharmacotherapy by episode types for patients with bipolar disorders and its concordance with treatment guidelines. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):577-87.
- Bauer M, Glenn T, Alda M, et al. Drug treatment patterns in bipolar disorder: analysis of long-term self-reported data. *Int J Bipolar Disord*. 2013;1:5.
- Hung GC, Yang SY, Chen Y, et al. Psychotropic polypharmacy for the treatment of bipolar disorder in Taiwan. *Psychiatr Serv*. 2014;65(1):125-8.
- Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(1):26-36.
- Sidor MM, MacQueen GM. An update on antidepressant use in bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):696-704.
- Bipolär. Nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom. Årsrapport 2015. http://www.psykiatrirregister.se/sites/default/files/files/Bipolar_rapport_2015.pdf

SUMMARY

Prescribed drug use for bipolar disorder type I and II in clinical practice

Practice guidelines based on available evidence and clinical consensus are available for the treatment of bipolar disorder. We surveyed to which extent those guidelines are implemented in clinical practice in Sweden. We analysed pharmacological treatment in patients with bipolar disorder in 2015 using the national quality register for bipolar disorder (Bipolär). We compared bipolar disorder type I (BDI) with type bipolar disorder type II (BDII). The vast majority of patients were prescribed a mood stabilizer either as monotherapy or as a part of combination therapy (BDI 87%, BDII 83%, $p < 0.001$). Whereas lithium was the most common mood stabilizer in type I (BDI 65%, BDII 40%, $p < 0.001$), lamotrigine was the most common mood stabilizer in type II (BDI 18%, BDII 42%, $p < 0.001$). Antidepressants were less common in BDI than BDII (35% vs. 53%, $p < 0.001$). Antipsychotic drugs (first or second generation) were more frequently used in BDI than BDII (49% vs 35%, $p < 0.001$). Central stimulants were rarely used (BDI 3.1%, BDII 6.6%, $p < 0.001$). Combining a mood stabilizer with an antipsychotic drug was more common in BDI than BDII (27% vs. 12%, $p < 0.001$), whereas combining a mood stabilizer with an antidepressant was less common in BDI than BDII (16% vs 28%, $p < 0.001$). We conclude that most patients are prescribed mood stabilizers and that the differences between BDI and BDII are rational given the differences in clinical manifestations. The use of antidepressants is surprisingly high given the long-standing debate about the risk and effectiveness of this class in bipolar disorder.