Sundhedsstyrelsen

National klinisk retningslinje for FARMAKOLOGISK BEHANDLING AF BIPOLÆR LIDELSE – supplerende vedligeholdelses-behandling efter depression

2014

IKKE GÆLDENDE

National klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse – supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression.

Sundhedsstyrelsen, 2014. 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

Version 27. maj 2014

Format: PDF

Elektronisk ISBN: ISBN: 978-87-7104-032-6

IKKE GÆLDENDE

Indhold

Evidensens kvalitet og anbefalingernes styrke 4

Centrale budskaber 5

Indledning 9

Formål 9
Afgrænsning af patientgruppe 9
Målgruppe/brugere 9
Emneafgrænsning 9
Patientperspektivet 10
Juridiske forhold 10

Valg af farmakologisk behandling som tillæg til vedligeholdelsesbehandling efter depression ved bipolar lidelse 11

Baggrund for valg af spørgsmål 11
Generelt om beskrivelse af evidens og anbefalinger 12
Design af randomiserede studier 13

Den kliniske situation 14

Beskrivelse af den kliniske situation 14

Tillæg til lithium-behandling efter remitteret depression ved bipolar lidelse 15

Fokuseret spørgsmål (1A-C) 15
Anbefaling 15
Praktiske råd og særlige patientovervejelser 16

Litteratur 16
Gennemgang af evidens 17
Arbejdsgruppens overvejelser 18

Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med atypisk antipsykotikum efter remitteret depression ved bipolar lidelse 20

Fokuseret spørgsmål (2A-C) 20
Anbefaling 20
Praktiske råd og særlige patientovervejelser 21

Litteratur 21
Gennemgang af evidens 21
Arbejdsgruppens overvejelser 22

Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum efter remitteret depression ved bipolar lidelse 24

Fokuseret spørgsmål (3A-F) 24
Anbefaling 24
Praktiske råd og særlige patientovervejelser 25

Litteratur 26
Gennemgang af evidens 26
Arbejdsgruppens overvejelser 28

Referenceliste 31

Bilag 40

Bilag 1: Baggrund 41

IKKE GÆLDENDE

Bilag 2: Implementering 42

Bilag 3: Monitorering 43

Bilag 4: Opdatering og videre forskning 44

Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode 45

Bilag 6: Fokuserede spørgsmål 46

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer 55

Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart 58

Søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines 58
Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser 59
Søgning efter primærstudier (randomiserede, kontrollerede studier) 60
Søgning efter upublicerede studier (randomiserede, kontrollerede studier) 62

Bilag 9: Evidensvurderinger 64

SoF-tabeller 65

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen 101

Arbejdsgruppen 101
Habilitetsforhold 101
Referencegruppen 101
Sekretariat 102
Peer review og offentlig høring 103

Bilag 11: Ordliste 104

IKKE GÆLDENDE

Evidensens kvalitet og anbefalingernes styrke

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 samt 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 ↑
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.

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.

IKKE GÆLDENDE

Centrale budskaber

Retningslinjen omhandler vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med bipolar lidelse, type I – med to lægemidler i kombination. Der skelnes i retningslinjens anbefalinger mellem at *fortsætte* behandling, der har været givet i den forudgående akutte, depressive episode, og at *påbegynde* behandling med et præparat, der ikke har været givet i den forudgående akutte, depressive episode.

Om voksne med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med lithium, også bør behandles med et antipsykotikum, et antikonvulsivum eller et antidepressivum.

↑ Overvej at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin (hvis der har været effekt i den forudgående akutte depressive episode) i tillæg til igangværende lithium-behandling. (⊕⊕○○)

↓ Fortsæt kun i særlige tilfælde vedligeholdelsesbehandling med aripiprazol, olanzapin*, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat* og ziprasidon i tillæg til igangværende lithium-behandling. Der er ikke 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 aripiprazol, olanzapin*, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat* eller ziprasidon.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum i tillæg til igangværende lithium-behandling. Det er en klinisk erfaring, at disse kan fremkalde depression hos patienter med bipolar lidelse. Der er også evidens for, at de medfører risiko for at udvikle ekstrapyramidale bivirkninger, herunder tardive dyskinesier, ved længerevarende behandling.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende lithium-behandling. Det skyldes, at den gavnlige effekt er usikker, og at det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for at udvikle en manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende lithium-behandling. Dette gælder, medmindre der har været effekt i den forudgående akutte depression, hvor akut behandling med fx lamotrigin eller quetiapin ikke har været mulig eller tilstrækkelig, og medmindre der ikke tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer.

---

* Bemærk særlige forhold ved olanzapin og valproat, se Gennemgang af evidens

IKKE GÆLDENDE

√ Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med øvrige antipsykotika eller antikonvulsiva i tillæg til igangværende lithium-behandling frem for de ovennævnte lægemidler. Dette gælder ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

Om voksne med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med et atypisk antipsykotikum, også bør behandles med et antikonvulsivum, et antidepressivum eller lithium.

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

↑ Overvej at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med lithium eller lamotrigin (hvis der har været effekt i den forudgående akutte depressive episode) i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum frem for valproat*. (⊕○○○)

↓ Fortsæt kun i særlige tilfælde vedligeholdelsesbehandling med valproat* i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Der er ikke vist forebyggende effekt i forhold til depression. (⊕○○○)

√ Det er ikke god praksis at påbegynde vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Den gavnlige effekt er usikker, og det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for at udvikle en manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Dette gælder, medmindre der har været effekt i den forudgående akutte depression, hvor akut behandling med fx lamotrigin eller lithium ikke har været mulig eller tilstrækkelig, og medmindre der ikke tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer.

√ Det er ikke god praksis at kombinere to antipsykotika som vedligeholdelsesbehandling i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Det skyldes, at den gavnlige effekt er usikker, og at 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* i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Dette gælder ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

IKKE GÆLDENDE

* Bemærk særlige forhold ved valproat, se Gennemgang af evidens

Om voksne med bipolar lidelse i remission efter depressiv episode, trods vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum, også bør behandles med et antidepressivum, et andet antikonvulsivum, lithium eller et atypisk antipsykotikum.

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

↑ Overvej at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med lamotrigin, lithium eller quetiapin (hvis der har været effekt i den forudgående akutte depression) i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Sundhedsstyrelsen anbefaler lamotrigin, lithium eller quetiapin i modsætning til aripiprazol, olanzapin*, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat* og ziprasidon. (⊕○○○)

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

√ Det er ikke god praksis at påbegynde vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Det skyldes, at den gavnlige effekt er usikker, og at det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for at udvikle en manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Dette gælder, medmindre der har været effekt i den foregående akutte depression, hvor akut behandling med fx lithium eller quetiapin ikke har været mulig eller tilstrækkelig, og medmindre der ikke tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Desuden gør yderligere den forudsætning sig gældende, at der ud fra det forudgående forløb skønnes at være etableret en effektiv maniprofylakse. Det vil sige, at der ikke har været mani på den primære behandling med et antikonvulsivum. Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Der kan være risiko for at udvikle en depressiv episode og for ekstrapyramidale bivirkninger, herunder 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 for alle ovennævnte lægemidler.

---

* Bemærk særlige forhold ved olanzapin og valproat, se Gennemgang af evidens

IKKE GÆLDENDE

Dette gælder som forebyggende behandling ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

IKKE GÆLDENDE

Indledning

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 farmakologiske vedligeholdelsesbehandling af patienter med bipolar lidelse, nemlig kombinationen af to lægemidler ved remission efter en depression.

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)[1] underinddeles bipolar lidelse i bipolar lidelse type I, defineret som bipolar lidelse med mindst én manisk episode eller blandingsepisode, og bipolar lidelse type II defineret ved mindst én hypomanisk episode (og ingen tidligere maniske episoder eller blandingsepisoder).

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), og som har udviklet depression trods forebyggende behandling med ét lægemiddel alene, og som herefter har opnået remission. Retningslinjen omhandler således ikke patienter med udelukkende hypomanier (svarende til DSM, bipolar lidelse type II), da overvejelserne vedrørende valg af behandling for den gruppe patienter er væsentligt anderledes.

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.

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

IKKE GÆLDENDE

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 farmakologisk behandling af bipolar lidelse, hvor den kliniske praksis er varierende. Retningslinjen har grundet de omfangsmæssige rammer for arbejdet ikke kunnet omfatte øvrige områder indenfor udredning, diagnostik og ikke-farmakologiske behandlingsformer, herunder psykologiske. Således omfatter retningslinjen ikke forhold vedrørende dosering, formuleringsformer, varighed af behandling, nedtrapning og seponering. 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 sygdomsepisoder. 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?

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.

Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn 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. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

IKKE GÆLDENDE

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.

Valg af farmakologisk behandling som tillæg til vedligeholdelsesbehandling efter depression ved bipolar lidelse

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

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 bipolar lidelse type I). Sygdomsepisoder, både maniske, depressive og blandingsepisoder, er alvorlige og medfører øget risiko for udvikling af både medicinske og psykiatriske følgetilstande. Langtidsforløbet af sygdommen har væsentlig indvirkning på patienternes liv (uddannelse, arbejde, relationer, familieliv, m.v.). Patienter med bipolar lidelse har således øget risiko for nedsat livskvalitet og funktionsevne, arbejdsløshed, kognitive vanskeligheder og selvmord [2].
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 depressive [5].

Internationale guidelines peger på, at akut depression ved bipolar lidelse fortrinsvist kan behandles i monoterapi med lithium, lamotrigin 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]. Såfremt antidepressiva anvendes, bør SSRI-præparater (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) foretrækkes forud for andre antidepressiva [8]. Endvidere kan bipolar depression behandles med elektrostimulationsbehandling (ECT).

Lithium udgør hjørnestenen i vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse [9]. Øvrige behandlingsmuligheder er antipsykotika, antikonvulsiva og eventuelt antidepressiva. En dansk klaringsrapport har redegjort for vedligeholdelsesbehandling i monoterapi med lithium og antikonvulsiva, hvortil der henvises [10]. 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 [11-13].

IKKE GÆLDENDE

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 [14-16].

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 depressionen har været en vis forebyggende effekt af det primære lægemiddel. Ofte er depressive 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 en depression tilrettelægges, så den bedst muligt forebygger nye depressive episoder [17]. 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 [18-20]. For detaljeret beskrivelse af bivirkninger og monitorering henvises til produktresuméer for de enkelte præparater (www.produktresume.dk og på European Medicines Agency's hjemmeside). Bivirkninger indberettes til Sundhedsstyrelsen (www.meldenbivirkning.dk).

Farmakologisk 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, komorbiditet, ønsker om evt. graviditet, sociale forhold, effekt 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 behandling i utide [21].

Patienter bør ved debut af bipolar lidelse tilbydes deltagelse i gruppe-psykoedukation eller anden psykologisk behandling. En sådan kombineret farmakologisk og psykologisk behandling kort efter debut af sygdommen, forbedrer markant prognosen, med nedsat risiko for udvikling af nye episoder [23,24] og indlæggelse [25]. Systematisk gruppebaseret psykoedukation synes at have en selvstændig forebyggende effekt, foruden at den øger adhærens til farmakologisk behandling [23,25], også hos yngre voksne [26].

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

IKKE GÆLDENDE

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. Der blev fundet tilstrækkelig evidens i randomiserede studier for en række stoffer, hvorfor observationelle studier ikke blev inddraget for disse. Det skal dog pointeres, at en række stoffer *ikke* er undersøgt i randomiserede kontrollerede studier – anbefalinger vedr. disse stoffer bygger derfor på arbejdsgruppens faglige vurdering af god praksis. Særligt for stofklassen antidepressiva er evidensen 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. Der blev yderligere udarbejdet metaanalyser på baggrund af disse studier, i henhold til Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [27]. 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).

I de efterfølgende anbefalinger anvendes kun svage anbefalinger imod og svage anbefalinger for, samt god praksis-anbefalinger (se bilag 7). Hvor flere præparater indgår i samme anbefaling, er disse angivet i alfabetisk rækkefølge.

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

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 pågældende lægemiddel indtil opnået remission, hvorefter patienter, som opnåede remission blev randomiseret til at fortsætte med præparatet, alternativt fik præparatet seponeret og i stedet blev givet placebo eller en anden aktiv behandling. I et sådant design er studiepopulationen beriget med patienter, som har tolereret og opnået remission på det pågældende lægemiddel i en akut fase (akut-respondere). I nogle tilfælde har kriteriet for at indgå i randomisering været, at patienterne kunne tolerere det givne lægemiddel (uden at få forværring i symptomer) over en periode, hvilket udgør en berigelse af studiepopulationen for tolerabilitet. I begge tilfælde udgør studiepopulationen en selekteret gruppe patienter, hvilket begrænser generaliserbarheden af resultaterne. Yderligere favoriserer designet det undersøgte lægemiddel i forhold til en eventuel aktiv komparator. Et yderligere element af dette

IKKE GÆLDENDE

studiedesign er, at den abrupte seponering af det aktive stof hos patienterne randomiseret til placebo eller anden aktiv behandling, kan føre til tidligt tilbagefald og hermed til en højere forekomst af nye episoder i placebo- og komparatorgrupperne i studiet. Herved kan en eventuel effekt af det undersøgte lægemiddel overestimeres [28]. Antipsykotika anbefales generelt seponeret over uger til flere måneder [20], 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 den forudgående akutte sygdomsfase. Modsat kan resultater fra berigede studier ikke inddrages som evidensgrundlag i anbefalinger vedrørende *påbegyndelse* af behandling, som ikke har været givet i den forudgående akutte 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.

Den kliniske situation

Beskrivelse af den kliniske situation

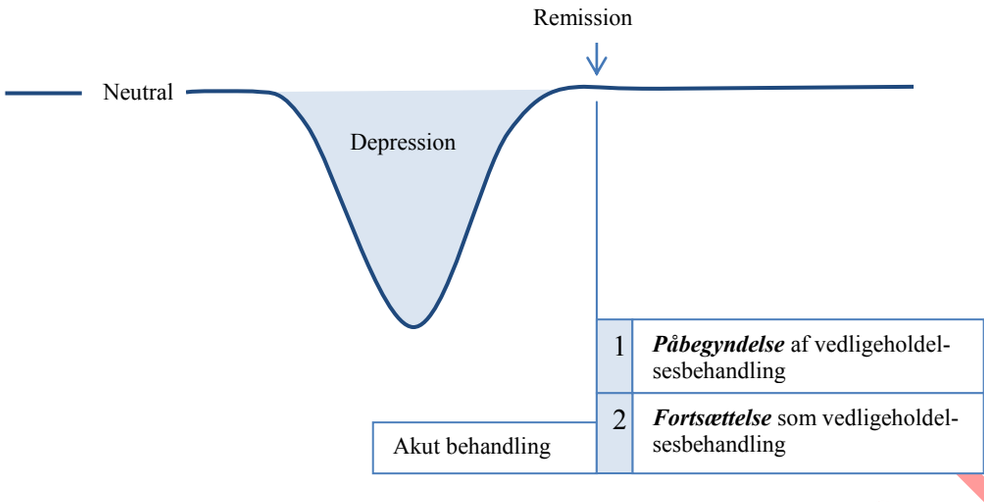
Hvis en patient får en depression på vedligeholdelsesbehandling i monoterapi, bør det altid afklares, om det skyldes manglende adhærens. Såfremt det ikke er tilfældet, kan der herefter være tale om to forskellige kliniske situationer:

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.

IKKE GÆLDENDE



Figur 1. Sygdomsforløb ved bipolar lidelse med remission af depressiv episode

Tillæg til lithium-behandling efter remitteret depression ved bipolar lidelse

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?

Anbefaling

↑ Overvej at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med quetiapin eller lamotrigin (hvis der har været effekt i den forudgående akutte depressive episode) i tillæg til igangværende lithium-behandling. (⊕⊕○○)

↓ Fortsæt kun i særlige tilfælde vedligeholdelsesbehandling med aripiprazol, olanzapin*, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat* og ziprasidon i tillæg til igangværende lithium-behandling. Der er ikke 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 aripiprazol, olanzapin*, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat* eller ziprasidon.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum i tillæg til igangværende lithium-behandling. Det er en klinisk erfaring, at disse kan fremkalde depression hos

* Bemærk særlige forhold ved olanzapin og valproat, se Gennemgang af evidens

IKKE GÆLDENDE

patienter med bipolar lidelse. Der er også evidens for, at de medfører risiko for at udvikle ekstrapyramidale bivirkninger, herunder tardive dyskinesier, ved længerevarende behandling.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende lithium-behandling. Det skyldes, at den gavnlige effekt er usikker, og at det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for at udvikle en manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende lithium-behandling. Dette gælder, medmindre der har været effekt i den forudgående akutte depression, hvor akut behandling med fx lamotrigin eller quetiapin ikke har været mulig eller tilstrækkelig, og medmindre der ikke tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med øvrige antipsykotika eller antikonvulsiva i tillæg til igangværende lithium-behandling frem for de ovennævnte lægemidler. Dette gælder ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

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 intensivere forebyggelsen af maniske episoder, kan det særligt overvejes at tillægsbehandle med quetiapin.

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

Ved patienter med dominans af depressive episoder kan det særligt overvejes at tillægsbehandle med lamotrigin.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 27 randomiserede kontrollerede studier (n=7203)[29-55], som sammenligner et antipsykotikum, et antikonvulsivum eller et antidepressivum med placebo (se tabel 1). 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-

IKKE GÆLDENDE

episoden var mani/blandingstilstand i 12 af studierne, depression i 5 studier og i 10 studier var index-episoden forskellige typer episoder.

Resultaterne af metaanalyser for hhv. antipsykotika (metaanalyse 7.5) og antikonvulsiva (metaanalyse 5.5) over for placebo på effektmålet ny affektiv episode var sammenligneligt mellem add-on studier og studier af monoterapi. Det kan ikke udelukkes, at der er effektforskelle mellem lægemidler givet i monoterapi og som tillægsbehandling, men det vurderes metodemæssigt rimeligt at inkludere monoterapistudier i evidensgrundlaget. Dette førte ikke til en generel nedgradering af evidenskvaliteten. Pga. lavt studieantal var en lignende metaanalyse for antidepressiva ikke meningsfuld. Hér 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 (metaanalyse 9.2). Det kan ikke udelukkes, at der er effektforskelle mellem lægemidler givet efter hhv. en depressiv og en manisk index-episode, men det vurderes metodemæssigt rimeligt at inkludere studier med manisk index-episode i evidensgrundlaget. Dette førte ikke generelt til en nedgradering til evidenskvaliteten.

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 ét studie hver, 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 effekt på forebyggelse af ny affektiv episode eller ny depressiv episode for antidepressivummet imipramin (SoF-tabel 12) 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 kun effekt på forebyggelse af ny depressiv episode for quetiapin og lamotrigin. Metaanalysen af tre studier af olanzapin over for placebo viste netop ikke overordnet signifikant effekt på forebyggelse af depression, men et nyere studie, hvori olanzapin indgik som en ikke-beriget behandlingsarm, viste favora-

IKKE GÆLDENDE

bel effekt for olanzapin. Olanzapin skønnes derfor samlet set at have en mulig effekt på forebyggelse af depressiv episode. Sammenligneligt hermed var der ikke i metaanalysen 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 sikker evidens for 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.

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 den forudgående akutte sygdomsfase. Der foreligger ikke relevant evidens for påbegyndelse af behandling. Der blev derfor givet god praksisanbefalinger i disse situationer. Såfremt der *fortsættes* med en behandling, der i den forudgående akutte 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 spar-

IKKE GÆLDENDE

	som med kun to placebokontrollerede studier – begge med et tricyklisk antidepressivum.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	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 ved brug af 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 omdiskuteret [8].
Værdier og præferencer	Det skønnes, at flertallet af patienterne vil betragte 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.

IKKE GÆLDENDE

Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med atypisk antipsykotikum efter remitteret depression ved bipolar lidelse

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?

Anbefaling

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

↑ Overvej at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med lithium eller lamotrigin (hvis der har været effekt i den forudgående akutte depressive episode) i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum frem for valproat*. (⊕○○○)

↓ Fortsæt kun i særlige tilfælde vedligeholdelsesbehandling med valproat* i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Der er ikke vist forebyggende effekt i forhold til depression. (⊕○○○)

√ Det er ikke god praksis at påbegynde vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Den gavnlige effekt er usikker, og det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for at udvikle en manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Dette gælder, medmindre der har været effekt i den forudgående akutte depression, hvor akut behandling med fx lamotrigin eller lithium ikke har været mulig eller tilstrækkelig, og medmindre der ikke tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer.

√ Det er ikke god praksis at kombinere to antipsykotika som vedligeholdelsesbehandling i tillæg til igangværende behandling med et atypisk antipsykotikum. Det skyldes, at den gavnlige effekt er usikker, og at 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* i tillæg til igang-

---

* Bemærk særlige forhold ved valproat, se Gennemgang af evidens

IKKE GÆLDENDE

værende behandling med et atypisk antipsykotikum. Dette gælder ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

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 tillægsbehandling med lithium.

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

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 13 RCT'er (n=3047)[30,31,33-35,37-39,43,45,49,52,56], sammenlignende et antikonvulsivum, et antidepressivum eller lithium med placebo (se Tabel 1). Elleve RCT'er, n=2427, indeholdt en direkte sammenligning af antidepressiva eller antikonvulsiva over for lithium. Syv studier inkluderede udelukkende bipolar type 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 metaanalyse 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 undersøgte seks 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, herunder få studier med hhv. manisk index-episode og behandling som add-on, var det ikke muligt at lave metaanalyser, der sammenlignede 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.

Gennemgang af evidens

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

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 nogen af stofferne og lithium. Lamotrigin var mere effektivt end lithium i forhold til at forebygge depressive episoder, men der indgik studier, hvori lamotrigin-behandlingsarmen, men ikke lithium-

IKKE GÆLDENDE

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 med meget lav kvalitet af evidens. Lithium havde ligeledes effekt på forebyggelse af ny affektiv episode (SoF-tabel 1).

Der fandtes ikke (SoF-tabel 12) effekt på forebyggelse af ny affektiv episode eller ny depressiv episode for antidepressivummet imipramin, 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 en samlet effekt for valproat på effektmålet ny depressiv episode i metaanalysen, men der indgik et studie, hvori valproat-behandlingsarmen ikke var beriget. Dette blev tillagt vægt, og arbejdsgruppen vurderede, 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. Der var ikke sikker evidens for øget forekomst af sedation 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 metaanalyser i bilag 9.

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

IKKE GÆLDENDE

	dels vedkommende beriget for antikonvulsiva. 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 den forudgående akutte sygdomsfase. Såfremt behandlingen *påbegyndes* uden at have haft effekt i den forudgående sygdomsfase, er den foreliggende evidens svag, og anbefalingerne kan betragtes som svagere. Såfremt der *fortsættes* en behandling, der i den forudgående akutte sygdomsfase har haft effekt, kan evidensen for anbefalingerne betragtes som stærkere. Evidensen i sammenligninger over for 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 - begge med et tricyklisk antidepressivum.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	For de anbefalede stoffer vurderes effekten på forebyggelse af nye affektive episoder at opveje eventuelle skadevirkninger. For lithium vurderes den lille risiko for udvikling af nyrepåvirkning efter mange års anvendelse at være af mindre betydning for de fleste patienter, sammenholdt med den gavnlige effekt samt muligheden for, at kontrollere lithiumniveauet nøje under behandlingen og dermed mindske den i forvejen lille risiko for nyrepåvirkning. 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 omdiskuteret [8].
Værdier og præferencer	Vurderingen er, at flertallet af patienterne vil betragte forebyggelse af ny affektiv episode, uanset polari-

GÆLDENDE

tet, 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.

Tillæg til vedligeholdelsesbehandling med et antikonvulsivum efter remitteret depression ved bipolar lidelse

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?

Anbefaling

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

* Bemærk særlige forhold ved olanzapin og valproat, se Gennemgang af evidens

IKKE GÆLDENDE

↑ Overvej at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med lamotrigin, lithium eller quetiapin (hvis der har været effekt i den forudgående akutte depression) i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Sundhedsstyrelsen anbefaler lamotrigin, lithium eller quetiapin i modsætning til aripiprazol, olanzapin*, oxcarbazepin, paliperidon, risperidon, valproat* og ziprasidon. (⊕○○○)

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

√ Det er ikke god praksis at påbegynde vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Det skyldes, at den gavnlige effekt er usikker, og at det er omdiskuteret, om behandling med antidepressiva medfører øget risiko for at udvikle en manisk episode.

√ Det er ikke god praksis at fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et antidepressivum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Dette gælder, medmindre der har været effekt i den foregående akutte depression, hvor akut behandling med fx lithium eller quetiapin ikke har været mulig eller tilstrækkelig, og medmindre der ikke tidligere har været tegn på eller mistanke om destabiliserende effekt af antidepressiva (fx udvikling af blandingstilstande eller rapid cycling). Desuden gør yderligere den forudsætning sig gældende, at der ud fra det forudgående forløb skønnes at være etableret en effektiv maniprofylakse. Det vil sige, at der ikke har været mani på den primære behandling med et antikonvulsivum. Yderligere forsigtighed tilrådes, hvis der tidligere har været depressive episoder med maniske symptomer.

√ Det er ikke god praksis at påbegynde eller fortsætte vedligeholdelsesbehandling med et typisk antipsykotikum i tillæg til igangværende behandling med et antikonvulsivum. Der kan være risiko for at udvikle en depressiv episode og for ekstrapyramidale bivirkninger, herunder 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 for alle ovennævnte lægemidler. Dette gælder som forebyggende behandling ved remission efter depressiv episode ved bipolar lidelse.

IKKE GÆLDENDE

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.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 29 randomiserede kontrollerede studier (n=8381)[29-57], sammenlignende et antipsykotikum, et antikonvulsivum, lithium eller et antidepressivum med placebo (se Tabel 1). I alt 11 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 type 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 (metaanalyse 7.5) og antikonvulsiva (metaanalyse 5.5) over for placebo på effektmålet ny affektiv episode, var sammenligneligt mellem add-on studier og studier af monoterapi. Det kan ikke udelukkes, at der er effektforskelle mellem lægemidler givet i monoterapi og som tillægsbehandling, men det vurderes metodemæssigt rimeligt at inkludere monoterapistudier i evidensgrundlaget. 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 metaanalyser for lithium og antidepressiva.

I tre studier, der inkluderede 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 (metaanalyse 9.2). Det kan ikke udelukkes, at der er effektforskelle mellem lægemidler givet efter hhv. en depressiv og en manisk index-episode, men det vurderes metodemæssigt rimeligt at inkludere studier med manisk index-episode i evidensgrundlaget. Dette førte ikke generelt til en nedgradering til evidenskvaliteten.

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 la-

IKKE GÆLDENDE

motrigin 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 ét studie hver. 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. Der var ikke effekt på forebyggelse af ny manisk episode for lamotrigin, mens der var en muligvis svag effekt for valproat.

Der var ikke sikker evidens for 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 metaanalyser i bilag 9.

IKKE GÆLDENDE

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 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 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 den forudgående akutte sygdomsfase. Såfremt behandlingen *påbegyndes* uden at have haft effekt i den forudgående sygdomsfase, er den foreliggende evidens svag, og anbefalingerne kan betragtes som svagere. Såfremt der *fortsættes* en behandling, der i den forudgående akutte 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

IKKE GÆLDENDE

	kvalitet for alle effektmål. Særligt for antidepressiva er evidensen meget sparsom med kun to placebokontrollerede studier - begge med et tricyklisk antidepressivum.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	For de anbefalede stoffer vurderes effekten på forebyggelse af nye affektive episoder at opveje eventuelle skadevirkninger. Det vurderes, 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 blodkoncentrationen af lithium, hvilket muligvis yderligere kan nedsætte risikoen for nyrepåvirkning, idet denne synes at være dosisafhængig. 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 omdiskuteret [8].
Værdier og præferencer	Vurderingen er, at flertallet af patienterne vil betragte 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 behand-

IKKE GÆLDE

ling.

IKKE GÆLDENDE

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 Jun;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 Aug;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 Nov;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 Mar;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 Feb;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 Nov 1;170(11):1249-1262.

(9) Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. CNS Neurosci Ther 2012 Mar;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) Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, 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) Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. Int Clin Psychopharmacol 2011 Nov;26(6):323-328.

(13) Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. J Psychopharmacol 2012 May;26(5):644-652.

(14) 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.

(15) Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. Psychiatr Serv 2008 Oct;59(10):1175-1183.

(16) Goldberg JF, Brooks JO,3rd, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. J Clin Psychiatry 2009 Feb;70(2):155-162.

(17) 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.

(18) Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. 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 2003/;108(419):1-22.

(19) 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 Nov;28(6):287-296.

(20) Fagudvalget for medicinsk behandling af psykoser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykoser. 2013:48 s.

(21) Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, Andersen PK. Adherence to lithium in naturalistic settings: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. Bipolar Disord 2007 Nov;9(7):730-736.

(22) Kessing LV. Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (depression og mani) : en medicinsk teknologivurdering. Version: 1,0 ed.: Sundhedsstyrelsen; 2006.

(23) Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry 2003 Apr;60(4):402-407.

(24) Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. Br J Psychiatry 2009 Mar;194(3):260-265.

(25) Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, Christensen EM, Dam H, Gluud C, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. Br J Psychiatry 2013 Mar;202(3):212-219.

(26) Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J, et al. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? J Affect Disord 2014 Jan;152-154:403-408.

(27) Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 updated March 2011.
Link: http://handbook.cochrane.org/
Senest hentet: 10-02-2014

(28) 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.

(29) Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. J Affect Disord 2012 May;138(3):247-258.

(30) Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000 May;57(5):481-489.

(31) Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003 Apr;60(4):392-400.

(32) Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Psychiatry 2010 Feb;71(2):130-137.

(33) Bowden CL, Singh V, Weisler R, Thompson P, Chang X, Quinones M, et al. Lamotrigine vs. lamotrigine plus divalproex in randomized, placebo-controlled

maintenance treatment for bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 2012 Nov;126(5):342-350.

(34) Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry 2000 Nov;61(11):841-850.

(35) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2003 Sep;64(9):1013-1024.

(36) Carlson BX, Ketter TA, Sun W, Timko K, McQuade RD, Sanchez R, et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). Bipolar Disord 2012 Feb;14(1):41-53.

(37) Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, 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.

(38) 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. Last updated: Apr 26 2011.
Link: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/SCAB2005#rs
Senest hentet: 10-02-2014

(39) 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). Last updated: September 25 2013.
Link: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00566020
Senest hentet: 10-02-2014

(40) Keck PE,Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2006 Apr;67(4):626-637.

(41) Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord 2011 Mar;13(2):133-144.

(42) Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. Bipolar Disord 2009 Dec;11(8):827-839.

(43) Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. Arch Gen Psychiatry 1984 Nov;41(11):1096-1104.

(44) Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry 2010 Jul 15;68(2):156-162.

(45) Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. Arch Gen Psychiatry 1981 Aug;38(8):902-907.

(46) Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). Am J Psychiatry 2009 Apr;166(4):476-488.

(47) Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. Br J Psychiatry 2004 Apr;184:337-345.

(48) Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. Am J Psychiatry 2006 Feb;163(2):247-256.

(49) Vieta E, Cruz N, Garcia-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Valles V, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2008 Jun;11(4):445-452.

(50) Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord 2008 Aug;109(3):251-263.

(51) Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2012 Nov;22(11):825-835.

(52) Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B, Trial 144 Study I. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). 2011;72:1452-1464.

(53) Woo YS, Bahk WM, Chung MY, Kim DH, Yoon BH, Lee JH, et al. Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a

6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. Hum Psychopharmacol 2011 Dec;26(8):543-553.

(54) Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. World J Biol Psychiatry 2012 Mar 12 [Epub]

(55) Zarate CA,Jr, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 2004 Jan;161(1):169-171.

(56) Prien RF, Caffey EM,Jr, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. Arch Gen Psychiatry 1973 Mar;28(3):337-341.

(57) Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. Am J Psychiatry 1976 Aug;133(8):925-929.

(58) 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.

(59) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. World J Biol Psychiatry 2009;10(2):85-116.

(60) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2010 Mar;11(2):81-109.

(61) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 2013 Feb;15(1):1-44.

(62) National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: The management og bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE, 2006;CG38.

(63) Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2009 Jun;23(4):346-388.

(64) Helsedirektoratet. Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidingar. Helsedirektoratet, 2012.

(65) Amann B, Born C, Crespo JM, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. J Psychopharmacol 2011 Oct;25(10):1289-1294.

(66) Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. J Psychopharmacol 2009 Jul;23(5):574-591.

(67) Buoli M, Marta S, Carlo AA. Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than mono-therapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review. J Affective Disord 2013 Aug 31.

(68) Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. Hum Psychopharmacol 2009 Jan;24(1):19-28.

(69) Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2009 Jan 21;(1):CD004367.

(70) Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 2010 Dec;24(12):1729-1738.

(71) Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2013 Oct 17;10:CD003196.

(72) Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 2004 Feb;161(2):217-222.

(73) Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. Acta Psychiatr Scand 2008 Nov;118(5):347-356.

(74) McIntyre RS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: a review. Clin Ther 2010 02;32:S32-8.

(75) Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: Still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? Neuropsychobiology 2010;62(1):27-35.

(76) Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. Psychopharmacology (Berl) 2011;213(4):657-667.

(77) Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2012;22(5):339-346.

(78) Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. 2006:CD004043.

(79) Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. 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.

(80) Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2008(1): CD005171.

(81) Vasudev A, Macritchie K, Rao SN, Geddes J, Young AH. Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2011(12): CD004857.

(82) Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2011 Sep;14(8):1029-1049.

(83) Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Psychiatry 2010 Feb;71(2):130-137.

(84) Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 2005 Nov;162(11):2152-2161.

(85) Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1992 Feb;85(2):114-118.

(86) Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 2010 Jan 30;375(9712):385-395.

(87) Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. J Affect Disord 1997 Apr;43(2):151-161.

(88) Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA, LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry 2003 Feb;64(2):144-151.

(89) Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. Biol Psychiatry 2010 Jul 15;68(2):156-162.

(90) Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 2005 Jul;162(7):1281-1290.

(91) Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B, Trial 144 Study I. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). J Clin Psychiatry 2011 Nov;72(11):1452-1464.

IKKE GÆLDENDE

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**

IKKE GÆLDENDE

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 en depression 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, uanset at disse er maniske eller depressive.

Lithium udgør fortsat hjørnestenen 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.

Der er uklarhed om den farmakologiske behandling i denne situation. Mens det kan være en mulighed at skifte 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.

IKKE GÆLDENDE

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 det 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 en national klinisk retningslinje for farmakologisk 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.

IKKE GÆLDENDE

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.

IKKE GÆLDENDE

Bilag 4: Opdatering og videre forskning

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

IKKE GÆLDENDE

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 metaanalyser 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 estimaterne fra metaanalyserne 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 depression, 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 kompliante 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 [58]. Derfor bygger anbefalingerne i denne retningslinje på evidensgrundlaget fra randomiserede studier og metaanalyser med viden fra internationale guidelines og kliniske erfaringer.

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR-metodehåndbog.

IKKE GÆLDENDE

Bilag 6: Fokuserede spørgsmål

De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison and **O**utcomes):

Population (populationen): Definition af sygdommen/tilstanden og patientmålgruppen med relevante demografiske faktorer (f.eks. alder eller køn).

Intervention (interventionen): Definition af interventionen/-erne.

Comparison (alternativet): Hvad er alternativerne til den undersøgte intervention? Hvilke sammenligninger er relevante for retningslinjen?

Outcomes (effekter): Hvilke effekter vurderes at være vigtige for at vurdere nytten af den undersøgte intervention?

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 lithiumbehandling?

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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

IKKE GÆLDENDE

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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-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)

IKKE GÆLDENDE

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

IKKE GÆLDENDE

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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-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)

IKKE GÆLDENDE

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-event)(vigtigt)

IKKE GÆLDENDE

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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-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)

IKKE GÆLDENDE

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 3D

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

Intervention: lithium

Sammenligning: antikonvulsivum

Outcomes: Ny affektiv episode uanset polaritet (kritisk)

Ny depressiv episode (kritisk)

Drop-out rate (kritisk)

Død (kritisk)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

Nyresvigt/kronisk nyreskade

IKKE GÆLDENDE

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)

Selvmord (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)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-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)

Selvmord (Selvmordstanker, selvmordsadfærd, selvmordsforsøg og selvmord) (kritisk)

Serious adverse events (kritisk)

IKKE GÆLDENDE

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

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

Anticholinerge bivirkninger (mundtørhed og forstoppelse)(vigtigt)

Vægtøgning (ændring i vægt, vægtøgning-event)(vigtigt)

Sedation (vigtigt)

Ny manisk episode (ikke vigtigt)

IKKE GÆLDENDE

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens, og afslutningsvis præsenteres 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…

Der gives en svag/betinget anbefaling for, når fordelene ved interventionen vurderes at være marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan 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:

IKKE GÆLDENDE

- 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 … i særlige tilfælde, 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 at 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

IKKE GÆLDENDE

- 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 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.

IKKE GÆLDENDE

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.

Søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines

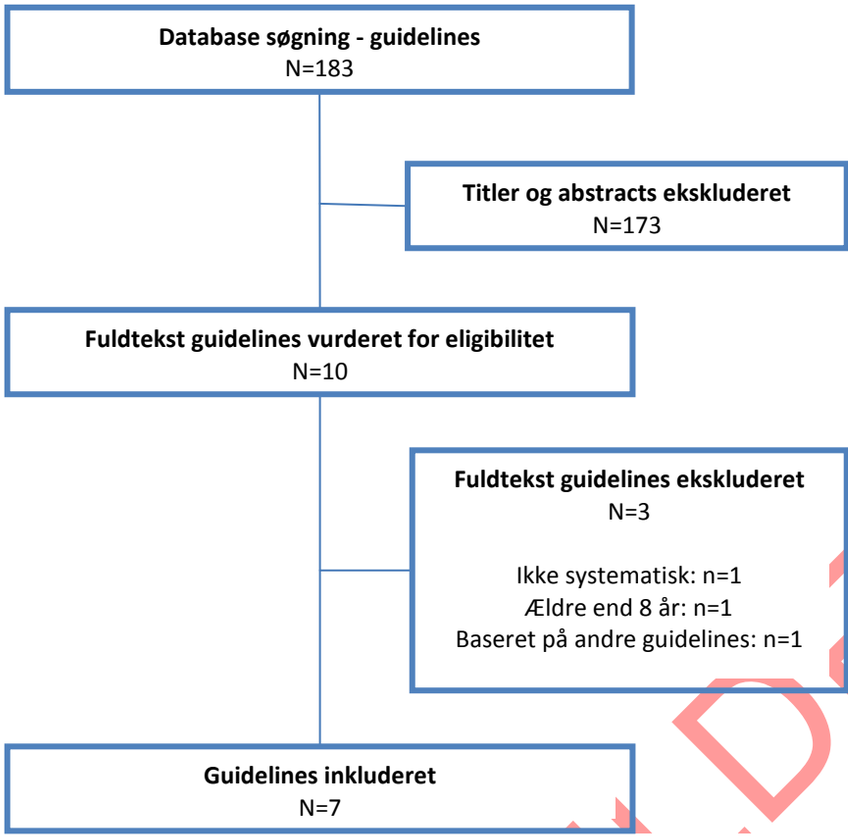
Søgningen blev foretaget i perioden 17/6-21/6 2013 for at identificere kliniske retningslinjer og guidelines. Der blev søgt i følgende databaser: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse (USA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA Databasen, 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 sykdom; 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 [28,59-64]. Udvælgelsen blev foretaget af KM og efterfølgende verificeret af LVK.

IKKE C VDE



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

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

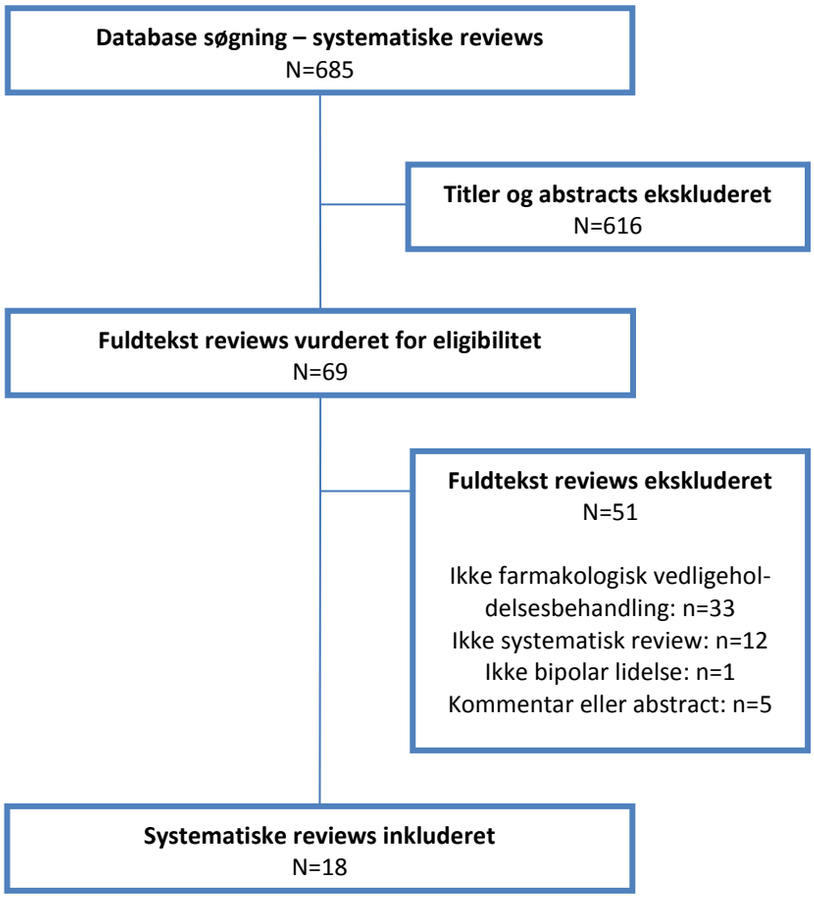
Søgningen blev foretaget 24/10-2013 for identificere systematiske reviews og metaanalyser i henhold til de opstillede PICO-spørgsmål. Der blev søgt i følgende databaser: PubMed, Embase, PsycINFO, Cinahl og Cochrane databasen.

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 metaanalyser omhandlende farmakologisk forebyggende behandling af bipolar lidelse, 2) publiceret i peer-reviewet

tiddsskrift 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 [65-82]. 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.

Søgning efter primærstudier (randomiserede, kontrollerede studier)

Søgningen i PubMed og Embase var med søgetermerne: ("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 oxcarbaze-

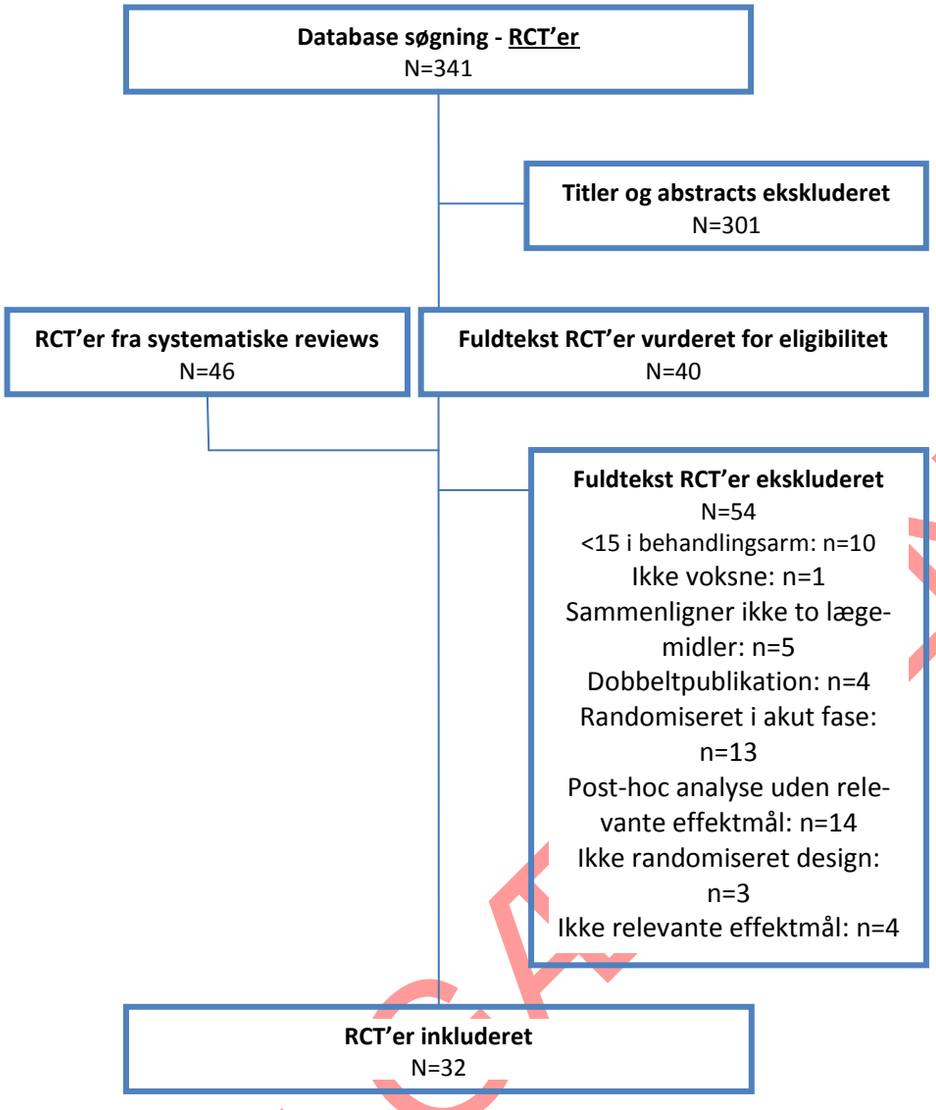
pine OR eslicarbazepine OR eslicarbazepine OR gabapentin OR levetiracetam OR pregabalin OR tiagabine OR lamotrigine OR topiramate OR zonisamide OR retigabine OR amisulpride OR aripiprazole OR clozapine OR olanzapine OR olanzapine+fluoxetine OR “quetiapine immediate release” and “quetiapine extended release” 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 tranylcypromine 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 aktivet 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 fuldtekst 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 ét studie blev identificeret ved håndsøgning. Efter fjernelse af to dubletter blev i alt 32 studier inkluderet (29-35,40-43,45-51,53-57,83-91).

Udvælgelsen blev foretaget af KM og efterfølgende verificeret af LVK.

IKKE GÆLDENDE

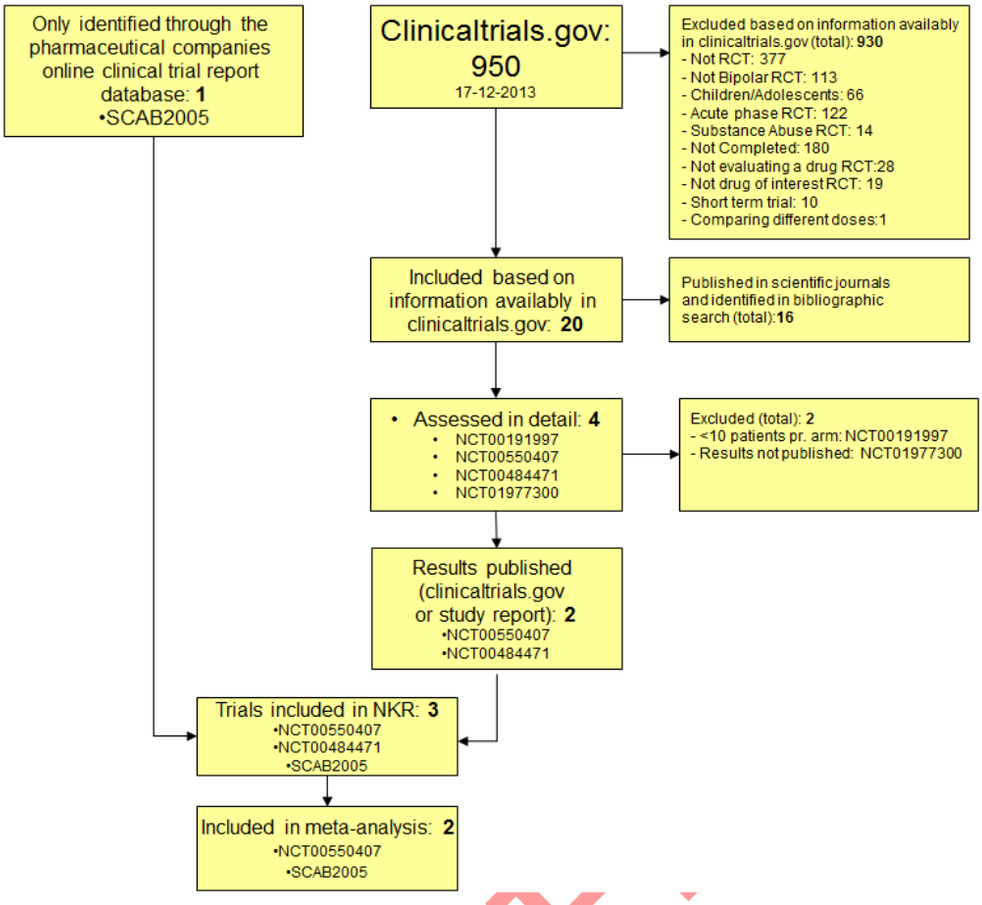


De inkluderede studier blev vurderet for risk of bias og indgik i en GRADE vurdering.

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 [38,39].

IKKE GÆLDENDE


Only identified through the pharmaceutical companies online clinical trial report database: 1
•SCAB2005
Clinicaltrials.gov: 950
17-12-2013
Excluded based on information availably in clinicaltrials.gov (total): 930
- Not RCT: 377
- Not Bipolar RCT: 113
- Children/Adolescents: 66
- Acute phase RCT: 122
- Substance Abuse RCT: 14
- Not Completed: 180
- Not evaluating a drug RCT:28
- Not drug of interest RCT: 19
- Short term trial: 10
- Comparing different doses:1
Included based on information availably in clinicaltrials.gov: 20
Published in scientific journals and identified in bibliographic search (total):16
• Assessed in detail: 4
• NCT00191997
• NCT00550407
• NCT00484471
• NCT01977300
Excluded (total): 2
- <10 patients pr. arm: NCT00191997
- Results not published: NCT01977300
Results published (clinicaltrials.gov or study report): 2
•NCT00550407
•NCT00484471
Trials included in NKR: 3
•NCT00550407
•NCT00484471
•SCAB2005
Included in meta-analysis: 2
•NCT00550407
•SCAB2005

IKKE GA VDE

Bilag 9: Evidensvurderinger

Arbejdsgruppens AGREE- og AMSTAR-vurderinger, de udarbejdede metaanalyser og evidensprofiler samt en oversigt over primærlitteratur er tilgængeligt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

IKKE GÆLDENDE

1. Lithium sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifferens mellem lithium og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – lithium (3.1.13)	1802 (7 studier)	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.65** (0.54 til 0.77)	**585 per 1000**	**205 færre per 1000** (fra 111 færre til 257 færre)
Ny depressiv episode – lithium (3.6.14)	1597 (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.78** (0.65 til 0.92)	**274 per 1000**	**60 færre per 1000** (fra 14 færre til 87 færre)
Ny manisk episode – lithium (3.7.14)	1358 (5 studier)		**RR 0.55** (0.41 til 0.73)	**337 per 1000**	**151 færre per 1000** (fra 91 færre til 199 færre)
Drop-out – lithium (3.2.17)	1736 (6 studier)	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.86** (0.74 til 0,99)	**740 per 1000**	**104 færre per 1000** (fra 197 færre til 0 flere)
Død – lithium (3.3.17)	988 (2 studier)	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[5,6,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.33** (0.04 til 3.16)	**6 per 1000**	**4 færre per 1000** (fra 6 færre til 13 flere)
Alvorlig bivirkning – lithium (3.5.17)	1103 (3 studier)	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,5,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.83** (0.48 til 1.44)	**50 per 1000**	**8 færre per 1000** (fra 25 færre til 21 flere)
Vægtøgning – lithium (3.8.17)	1361 (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[2,9,10] pga. evidensen er indirekte	**RR 1.97** (1.24 til 3.12)	**38 per 1000**	**37 flere per 1000** (fra 9 flere til 80 flere)
Sedation – lithium (3.9.17)	1361 (4 studier)	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.05** (0.59 til 1.86)	**92 per 1000**	**5 flere per 1000** (fra 32 færre til 72 flere)
Selvmord – lithium 3.4.17)	1343 (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,6]	**RR 0.55** (0.19 til 1.61)	**16 per 1000**	**7 færre per 1000** (fra 13 færre til 10 flere)
Nyresvigt - lithium	1003368 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[11,12] pga. evidensen er indirekte	Ikke estimerbart	**Svensk baggrundspopulation**	
				2 per 1000	**2 færre per 1000** (fra 2 færre til 2 færre)
Glomerulær filtrationshastighed (GFR)	679 (6 studier)	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[5,13,14] pga. eviden-	-	Middel glomerulær filtrationshastighed (GFR) i kontrolgrupperne	Middel glomerulær filtrationshastighed (GFR) i interventionsgrupperne var

IKKE GÆLDENDE

	sen er inkon-sekvent, indi-rekte, upræcis	var **GFR (ml/min)**	**6.22 lavere** (14.65 lavere til 2.2 højere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventions-gruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Både monoterapi- og add on-studier
[2] Patienters indeksepisoder var af manisk, depressiv og blandet karakter
[3] Størstedelen af studier er ikke-berigede
[4] Størstedelen af studier er berigede for undersøgt lægemiddel
[5] Bredt CI krydser beslutningstærskel
[6] Både beriget og ikke-beriget studie
[7] Ingen begivenhed i et af de to studier
[8] Et studie uden begivenhed
[9] Kun ikke-berigede studier
[10] Kun monoterapi-studier
[11] Data for nyresvigt er ikke baseret på nyrebiopsier i alle tilfælde
[12] Ikke sikkert at patienter var bipolar lidelse-patienter
[13] Heterogeneitet på tværs af studier, omfang af effekt afviger i retning.
[14] GFR er et surrogat effektmål i relation til nyresvigt.

IKKE GÆLDENDE

2. Aripiprazol sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem aripiprazol og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - aripiprazol (3.1.1)	927 (4 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.61** (0.49 til 0.77)	**320 per 1000**	**125 færre per 1000** (fra 74 færre til 163 færre)
Drop-out - aripiprazol (3.2.5)	161 (1 studie) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[2,3,4,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.75** (0.58 til 0.99)	**663 per 1000**	**166 færre per 1000** (fra 7 færre til 278 færre)
Død – aripiprazol (3.3.5)	416 (2 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[2,3,8,9,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[7]	**5 per 1000**	**0 færre per 1000** (fra 20 færre til 20 flere)
Selvmord - aripiprazol (3.4.5)	834 (3 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,9,11] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[7]	**2 per 1000**	**1 flere per 1000** (fra 10 færre til 10 flere)
Alvorlig bivirkning - aripiprazol (3.5.5)	917 (4 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,12] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.74** (0.44 til 1.25)	**72 per 1000**	**19 færre per 1000** (fra 40 færre til 18 flere)
Ny depressiv episode - aripiprazol (3.6.1)	927 (4 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.77** (0.54 til 1.1)	**131 per 1000**	**30 færre per 1000** (fra 60 færre til 13 flere)
Ny manisk episode - aripiprazol (3.7.1)	924 (4 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.52** (0.36 til 0.77)	**147 per 1000**	**71 færre per 1000** (fra 34 færre til 94 færre)
Vægtøgning - aripiprazol (3.8.5)	873 (4 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,10,12] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 2.1** (0.86 til 5.09)	**44 per 1000**	**48 flere per 1000** (fra 6 færre til 179 flere)
Sedation - aripiprazol (3.9.5)	834 (3 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,12,13] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.7** (0.25 til 1.94)	**22 per 1000**	**7 færre per 1000** (fra 16 færre til 20 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Co-medicinering i add on-studier var lithium/valproat i et studie, lamotrigene i et studie og valproat i et studie.
[2] Beriget diskontinuationsdesign
[3] Patienter med manisk/blandet indeksepisode
[4] Monoterapi
[5] Lille antal patienter
[6] Bredt CI
[7] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference

IKKE GÆLDENDE

[8] Co-medicinering med lithium/valproat i et studie og valproat i et studie
[9] Kun en begivenhed i hver gruppe tilsammen
[10] CI krydser nul
[11] Bredt CI, den sande effekt kan være højere selvmordsrater i lægemiddelgruppe.
[12] Bredt CI, krydser beslutningstærskel.
[13] Meget få begivenheder i hvert studie.

IKKE GÆLDENDE

3. Olanzapin sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem olanzapin og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - olanzapin (3.1.2)	723 (3 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.57** (0.41 til 0.79)	**628 per 1000**	**270 færre per 1000** (fra 132 færre til 370 færre)
Drop-out - olanzapin (3.2.6)	627 (3 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[3,4,5,6,7,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.72** (0.48 til 1.08)	**827 per 1000**	**231 færre per 1000** (fra 430 færre til 66 flere)
Død - olanzapin (3.3.6)	460 (2 studier) 48-78 uger	Se kommentar	Se kommentar[9]	Se kommentar	**0 færre per 1000** (fra 11.3 færre til 11.3 flere)
Selvmord - olanzapin (3.4.6)	266 (1 studie) 78 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,10,11,12,13] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[9]	**22 per 1000**	**22 færre per 1000** (fra 50 færre til 10 flere)
Alvorlig bivirkning – olanzapin (3.5.6)	627 (2 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[11,14,15] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.42** (0.25 til 0.7)	**155 per 1000**	**90 færre per 1000** (fra 46 færre til 116 færre)
Ny depressiv episode - olanzapin (3.6.2)	723 (3 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,13] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.78** (0.56 til 1.1)	**278 per 1000**	**61 færre per 1000** (fra 122 færre til 28 flere)
Ny manisk episode – olanzapin (3.7.2)	723 (3 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.38** (0.27 til 0.53)	**287 per 1000**	**178 færre per 1000** (fra 135 færre til 210 færre)
Vægtøgning – olanzapin (3.8.6)	719 (3 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 3.73** (2.28 til 6.09)	**57 per 1000**	**156 flere per 1000** (fra 73 flere til 292 flere)
Sedation - olanzapin (3.9.6)	723 (3 studier) 48-78 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 3.12** (1.49 til 6.53)	**25 per 1000**	**54 flere per 1000** (fra 12 flere til 140 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Patienter med manisk/blandet indeksepisode
[2] To monoterapi-studier og et add on-studie hvor co-medicinering var lithium/valproat
[3] Størstedelen af patienter stammer fra studier med beriget diskontinuations design
[4] Uforenelighed mellem de to studier, men uden at påvirke beslutning
[5] Studier med beriget diskontinuationsdesign
[6] Monoterapi-studier
[7] CI krydser nul, men ikke væsentligt imod intervention
[8] Bredt CI krydser 'ingen effekt'.
[9] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference

IKKE GÆLDENDE

[10] Monoterapi
[11] Lille antal patienter
[12] Kun et studie med meget få begivenheder
[13] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[14] Studier med både beriget og ikke-beriget design
[15] Bredt CI

IKKE GÆLDENDE

4. Lamotrigin sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem lamotrigin og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - lamotrigin (3.1.8)	878 (5 studier) 26-76 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,4] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.85** (0.74 til 0.97)	**575 per 1000**	**86 færre per 1000** (fra 17 færre til 149 færre)
Drop-out - lamotrigin (3.2.12)	653 (3 studier) 26-76 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,5] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.93** (0.88 til 0.98)	**875 per 1000**	**61 færre per 1000** (fra 17 færre til 105 færre)
Død – lamotrigin (3.3.12)	137 (1 studie) 32 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,7,8,9,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[6]	-	-
Selvmord - lamotrigin (3.4.12)	600 (3 studier) 32-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,11,12,13] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[6]	**12 per 1000**	**8 flere per 1000** (fra 10 færre til 30 flere)
Alvorlig bivirkning - lamotrigin (3.5.12)	549 (4 studier) 26-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,3,7,14] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.92** (0.54 til 1.58)	**88 per 1000**	**7 færre per 1000** (fra 40 færre til 51 flere)
Ny depressiv episode - lamotrigin (3.6.9)	701 (4 studier) 26-76 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,7] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.51** (0.4 til 0.65)	**403 per 1000**	**198 færre per 1000** (fra 141 færre til 242 færre)
Ny manisk episode - lamotrigin (3.7.9)	701 (4 studier) 26-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,7,15,16] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.33** (0.71 til 2.48)	**206 per 1000**	**68 flere per 1000** (fra 60 færre til 305 flere)
Vægtøgning - lamotrigin (3.8.12)	392 (2 studier) 76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,5,17] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.19** (0.58 til 2.46)	**67 per 1000**	**13 flere per 1000** (fra 28 færre til 97 flere)
Sedation - lamotrigin (3.9.12)	417 (2 studier) 76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,5,18] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.36** (0.69 til 2.7)	**68 per 1000**	**25 flere per 1000** (fra 21 færre til 116 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie med beriget diskontinuationsdesign
[2] Patienter med indeksepisoder med varierende polaritet
[3] Alle studier undtaget et er monoterapi-studier
[4] Bredt CI, øvre grænse I CI er tæt på nul ('ingen effect')
[5] Monoterapi

[6] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[7] Add on-studie der ikke specificerer co-medicinering
[8] Lille antal patienter
[9] Ingen begivenheder i grupperne
[10] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[11] To monoterapi-studier og et add on-studie, der ikke specificerer co-medicinering
[12] Meget få begivenheder i hvert studie
[13] Bredt CI, sand effekt kan være højere selvmordsrater i lægemiddelgruppe
[14] Bredt CI, overlapper 'ingen effekt'.
[15] Nogen men ikke afgørende heterogeneitet på tværs af studier
[16] Bredt CI, sand effekt kan være højere rater for manisk tilbagefald i lægemiddelgruppe
[17] Bredt CI, sand effekt kan være meget højere incidens for vægtøgning i lægemiddelgruppe
[18] Bredt CI, sand effekt kan være meget højere incidens for sedation i lægemiddelgruppe

IKKE GÆLDENDE

5. Valproat sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (meta-analyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem valproat og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - valproat (3.1.10)	587 (3 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. risiko for bias og evidensen er indirekte	**RR 0.73** (0.57 til 0.94)	**562 per 1000**	**152 færre per 1000** (fra 34 færre til 242 færre)
Drop-out - valproat (3.2.14)	501 (2 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[6,7,8,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.89** (0.71 til 1.11)	**564 per 1000**	**62 færre per 1000** (fra 163 færre til 62 flere)
Død – valproat (3.3.14)	220 (1 studie) 24 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[3,11,12,13,14,15] pga. risiko for bias og evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[10]	**18 per 1000**	**9 færre per 1000** (fra 40 færre til 20 flere)
Selvmord - valproat (3.4.14)	220 (1 studie) 24 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[3,8,11,13,15,16] pga. risiko for bias og evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[10]	-	-
Alvorlig bivirkning - valproat (3.5.14)	220 (1 studie) 24 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[3,9,12,13,17,18] pga. risiko for bias og evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.8** (0.22 til 2.9)	**45 per 1000**	**9 færre per 1000** (fra 35 færre til 86 flere)
Ny depressiv episode - valproat (3.6.11)	587 (3 studier) 24-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,4,5,9,12,19] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.71** (0.42 til 1.2)	**321 per 1000**	**93 færre per 1000** (fra 186 færre til 64 flere)
Ny manisk episode - valproat (3.7.11)	587 (3 studier) 32-52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[7,9,20,21] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.75** (0.56 til 1.01)	**281 per 1000**	**70 færre per 1000** (fra 124 færre til 3 flere)
Vægtøgning - valproat (3.8.14)	281 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[22,23,24,25] pga. evidensen er indirekte	**RR 2.8** (1.3 til 6.02)	**74 per 1000**	**134 flere per 1000** (fra 22 flere til 374 flere)
Sedation - valproat (3.9.14)	281 (1 studie) 32 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[8,15,22,23,24] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.19** (0.86 til 1.64)	**351 per 1000**	**67 flere per 1000** (fra 49 færre til 225 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] 40% af total studiepopulation fra ublindet forsøg
[2] Størstedelen af patienter stammer fra studier med beriget diskontinuationsdesign
[3] Patienter med indeksepisoder med varierende polaritet
[4] Et monoterapi-studie og to add on-studier
[5] Co-medicinering med lithium I et add on-studie og lamotrigine i et andet

IKKE GÆLDENDE

[6] Et add on-studie og et monoterapi-studie
[7] Størstedelen af deltagere er fra ikke-beriget studier
[8] Lille antal patienter
[9] Bredt CI overlapper 'ingen effekt'
[10] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[11] Ublindet-forsøg
[12] Studie med beriget diskontinuationsdesign
[13] Co-medicinering med lithium
[14] Kun et studie med meget få begivenheder
[15] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[16] Ingen begivenheder i grupperne
[17] Ikke angivet forklaring
[18] Meget få begivenheder i hver gruppe
[19] Nogen men ikke afgørende heterogeneitet på tværs af studier
[20] Størstedelen af patienter med manisk/blandet indeksepisode
[21] Co-medicinering i et studie med lamotrigine
[22] Patienter med manisk/blandet indeksepisode
[23] Monoterapi
[24] Ikke-beriget studie
[25] Bredt CI

IKKE GÆLDENDE

6. Quetiapin sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem quetiapin og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – quetiapin (3.1.4)	2718 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.44** (0.36 til 0.54)	**486 per 1000**	**272 færre per 1000** (fra 224 færre til 311 færre)
Drop-out – quetiapin (3.2.8)	2719 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,4] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.67** (0.54 til 0.82)	**687 per 1000**	**227 færre per 1000** (fra 124 færre til 316 færre)
Død – quetiapin (3.3.8)	2096 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,6,7,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[5]	**4 per 1000**	**1 færre per 1000** (fra 0 flere til 0 flere)
Selvmord – quetiapin (3.4.8)	2096 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,6,7,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[5]	**14 per 1000**	**7 færre per 1000** (fra 20 færre til 10 flere)
Alvorlig bivirkning – quetiapin (3.5.8)	2719 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.65** (0.24 til 1.74)	**39 per 1000**	**14 færre per 1000** (fra 30 færre til 29 flere)
Ny depressiv episode – quetiapin (3.6.5)	2718 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.42** (0.35 til 0.5)	**260 per 1000**	**151 færre per 1000** (fra 130 færre til 169 færre)
Ny manisk episode – quetiapin (3.7.5)	2718 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.48** (0.35 til 0.67)	**226 per 1000**	**118 færre per 1000** (fra 75 færre til 147 færre)
Vægtøgning – quetiapin (3.8.8)	2719 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 2.93** (2.03 til 4.21)	**28 per 1000**	**53 flere per 1000** (fra 28 flere til 89 flere)
Sedation – quetiapin (3.9.8)	2719 (4 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 2.31** (1.35 til 3.94)	**31 per 1000**	**41 flere per 1000** (fra 11 færre til 92 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie med beriget diskontinuationsdesign
[2] To monoterapi-studier og to add on-studier, co-medicinering med lithium/valproat
[3] Depressiv indeksepisode i et studie og indeksepisode med varierende polaritet i tre studier
[4] Signifikant heterogeneitet men alle resultater favoriserer lægemiddel
[5] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[6] To monoterapi-studier og et add on-studie, co-medicinering med lithium/valproat

[7] Episode registreret som depression i et studie og med varierende polaritet i to studier
[8] CI krydser nul
[9] Bredt CI, den sande effekt kan være højere selvmordsrater i lægemiddelgruppe
[10] Bredt CI, krydser beslutningstærskel

IKKE GÆLDENDE

7. Risperidon sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem risperidon og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - risperidon (3.1.5)	663 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.6** (0.49 til 0.73)	**544 per 1000**	**218 færre per 1000** (fra 147 færre til 278 færre)
Drop-out - risperidon (3.2.9)	694 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.73** (0.61 til 0.86)	**732 per 1000**	**198 færre per 1000** (fra 102 færre til 285 færre)
Død – risperidon (3.3.9)	124 (1 studie) 52 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,5,6,7,8,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[4]	**34 per 1000**	**19 færre per 1000** (fra 70 færre til 40 flere)
Selvmord - risperidon (3.4.8)	694 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,8,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[4]	**20 per 1000**	**9 færre per 1000** (fra 20 færre til 10 flere)
Alvorlig bivirkning – risperidon (3.5.9)	570 (2 studier) 78-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,7,11,12,13] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.56** (0.38 til 0.84)	**201 per 1000**	**88 færre per 1000** (fra 32 færre til 124 færre)
Ny depressiv episode - risperidon (3.6.6)	663 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.08** (0.75 til 1.55)	**147 per 1000**	**12 flere per 1000** (fra 37 færre til 81 flere)
Ny manisk episode – risperidon (3.7.6)	663 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.36** (0.27 til 0.5)	**352 per 1000**	**225 færre per 1000** (fra 176 færre til 257 færre)
Vægtøgning - Risperidon (3.8.9)	691 (3 studier) 52-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,14] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.79** (0.79 til 4.08)	**100 per 1000**	**79 flere per 1000** (fra 21 færre til 307 flere)
Sedation - risperidon (3.9.9)	388 (2 studier) 52-78 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,14,15,16] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 2.47** (0.83 til 7.35)	**21 per 1000**	**31 flere per 1000** (fra 4 færre til 132 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie med enriched discontinuation-design
[2] To monoterapi-studier og et add on-studie, der ikke specificerer co-medicinering
[3] Episoder registreret som manisk/blandet I to studier og med varierende polaritet i et studie
[4] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[5] Add on-studie der ikke specificerer co-medicinering

[6] Patienter indeksepisode med varierende polaritet
[7] Lille antal patienter
[8] Meget få begiveneheder i hver gruppe
[9] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[10] Bredt CI, den sande effekt kan være højere selvmordsrater i lægemiddelgruppe
[11] Patienter manisk/blandet indeksepisode
[12] Monoterapi
[13] Bredt CI
[14] CI krydser nul
[15] Et add on- og et monoterapi-studie
[16] Størstedelen af patienter med manisk/blandet indeksepisode

IKKE GÆLDENDE

8. Perphenazin sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem perphenazin og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – erphenazin (3.1.3)	37 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,5,6,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 2.37** (0.52 til 10.7)	**111 per 1000**	**152 flere per 1000** (fra 53 færre til 1000 flere)
Drop-out - perphenazin (3.2.7)	37 (1 studie) 26 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[2,3,4,5,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 3.16** (1.03 til 9.66)	**167 per 1000**	**360 flere per 1000** (fra 5 flere til 1000 flere)
Død – perphenazin (3.3.7) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Selvmord - perphenazin (3.4.7) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Alvorlig bivirkning – perphenazin (3.5.7) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode – perphenazin (3.6.4)	37 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[2,3,4,5,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 8.55** (0.49 til 148.33)	**0 per 1000**	**-**
Ny manisk episode – perphenazin (3.7.4)	37 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[2,3,4,5,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.47** (0.05 til 4.78)	**111 per 1000**	**59 færre per 1000** (fra 106 færre til 420 flere)
Vægtøgning – perphenazin (3.8.7) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Sedation - perphenazin (3.9.7) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Kun et forsøg med få patienter.
[2] Studie med beriget diskontinuationsdesign
[3] Patienter manisk/blandet indeksepisode
[4] Co-medicinering med forskellige 'humørstabilisatorer'
[5] Lille antal patienter
[6] Meget få begivenheder i hver gruppe
[7] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[8] Bredt CI

IKKE GÆLDENDE

9. Ziprasidon sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem ziprasidon og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – ziprasidon (3.1.6)	238 (1 studie) 26 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.61** (0.39 til 0.94)	**324 per 1000**	**126 færre per 1000** (fra 19 færre til 198 færre)
Drop-out - ziprasidon (3.2.10) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Død – ziprasidon (3.3.10) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Selvmord - ziprasidon (3.4.7) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Alvorlig bivirkning – ziprasidon (3.5.10)	238 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,6,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.31** (0.22 til 7.7)	**18 per 1000**	**6 flere per 1000** (fra 14 færre til 121 flere)
Ny depressiv episode – ziprasidon (3.6.8)	238 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.87** (0.46 til 1.66)	**144 per 1000**	**19 færre per 1000** (fra 78 færre til 95 flere)
Ny manisk episode - ziprasidon (3.7.8)	238 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.39** (0.19 til 0.83)	**180 per 1000**	**110 færre per 1000** (fra 31 færre til 146 færre)
Vægtøgning – ziprasidon (3.8.10)	239 (1 studie) 26 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.03** (0.36 til 2.97)	**54 per 1000**	**2 flere per 1000** (fra 34 færre til 106 flere)
Sedation - ziprasidon (3.9.10) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie med beriget diskontinuationsdesign
[2] Patienter med manisk/blandet indeksepisode
[3] Co-medicinering med valproat/lithium
[4] Lille antal patienter
[5] Bredt CI, øvre CI-grænse tæt på nul ('ingen effekt')
[6] Kun et studie med meget få begivenheder
[7] Bredt CI, krydser beslutningstærskel

IKKE GÆLDENDE

10. Paliperidon sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem paliperidon og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – paliperidon (3.1.7)	290 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.81** (0.68 til 0.96)	**722 per 1000**	**137 færre per 1000** (fra 29 færre til 231 færre)
Drop-out - paliperidon (3.2.11) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Død - paliperidon (3.3.11)	296 (1 studie) 104 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,7,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[6]	**0 per 1000**	**-**
Selvmord - paliperidon (3.4.11)	295 (1 studie) 104 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,8,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[6]	-	**-**
Alvorlig bivirkning - paliperidon (3.5.11)	296 (1 studie) 104 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.48** (0.28 til 0.83)	**224 per 1000**	**117 færre per 1000** (fra 38 færre til 162 færre)
Ny depressiv episode – paliperidon (3.6.3) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny manisk episode – Paliperidon (3.7.3) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Vægtøgning - paliperidon (3.8.11)	296 (1 studie) 104 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,4,8,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.18** (0.53 til 2.66)	**68 per 1000**	**12 flere per 1000** (fra 32 færre til 113 flere)
Sedation - paliperidon (3.9.11) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til

IKKE GÆLDENDE

estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie med beriget diskontinuationsdesign
[2] Patienter med manisk/blandet indeksepisode
[3] Monoterapi
[4] Lille antal patienter
[5] Bredt CI, øvre CI-grænse tæt på nul ('ingen effekt')
[6] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[7] Kun et studie med meget få begivenheder
[8] Bredt CI, krydser beslutningsgrænse
[9] Ingen begivenheder i grupperne
[10] Co-medicinering i add on-studier var lithium/valproat i et studie, lamotrigene i et studie og valproat i et studie.

IKKE GÆLDENDE

11. Oxcarbazepin sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem oxcarbazepin og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - oxcarbazepin (3.1.9)	55 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,4] pga. evidensen er upræcis	**RR 0.5** (0.26 til 0.94)	**621 per 1000**	**310 færre per 1000** (fra 37 færre til 459 færre)
Drop-out - oxcarbazepin (3.2.13) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Død - oxcarbazepin (3.3.13) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Selvmord - oxcarbazepin (3.7.10) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode - oxcarbazepin (3.6.10)	55 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,5] pga. evidensen er upræcis	**RR 0.37** (0.11 til 1.23)	**310 per 1000**	**196 færre per 1000** (fra 276 færre til 71 flere)
Ny manisk episode – oxcarbazepin (3.7.10)	55 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,6] pga. evidensen er upræcis	**RR 0.56** (0.19 til 1.64)	**276 per 1000**	**121 færre per 1000** (fra 223 færre til 177 flere)
Alvorlig bivirkning – oxcarbazepin (3.5.13)	55 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,5,7] pga. evidensen er upræcis	**RR 1.12** (0.25 til 5.05)	**103 per 1000**	**12 flere per 1000** (fra 78 færre til 419 flere)
Vægtøgning - oxcarbazepin (3.8.13)	55 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,6] pga. evidensen er upræcis	**RR 2.79** (0.59 til 13.16)	**69 per 1000**	**123 flere per 1000** (fra 28 færre til 839 flere)
Sedation - oxcarbazepin (3.9.13) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Indeksepisode ikke specificeret
[2] Co-medicinering med lithium
[3] Lille antal patienter
[4] Bredt CI, øvre CI-grænse tæt på nul ('ingen effekt')
[5] Bredt CI overlapper 'ingen effekt'
[6] Bredt CI, krydser beslutningstærskel

[7] Meget få begivenheder i hver gruppe

IKKE GÆLDENDE

12. Imipramin sammenlignet med placebo for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med placebo pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem imipramin og placebo pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - imipramin (3.1.12)	153 (2 studier) 24-104 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.07** (0.67 til 1.71)	**388 per 1000**	**27 flere per 1000** (fra 128 færre til 275 flere)
Drop-out - imipramin (3.2.16)	75 (1 studie) 24 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,4,6,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.13** (0.91 til 1.41)	**763 per 1000**	**99 flere per 1000** (fra 69 færre til 313 flere)
Død – imipramin (3.3.16) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Selvmord – imipramin (3.4.16) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Alvorlig bivirkning – imipramin (3.5.16) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode – imipramin (3.6.13)	153 (2 studier) 24-104 uger	⊕⊖⊖⊖ **MEGET LAV**[1,2,3,8,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.78** (0.39 til 1.53)	**200 per 1000**	**44 færre per 1000** (fra 122 færre til 106 flere)
Ny manisk episode – imipramin (3.7.13)	153 (2 studier) 24-104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.41** (0.67 til 2.92)	**188 per 1000**	**77 flere per 1000** (fra 62 færre til 360 flere)
Vægtøgning – imipramin (3.8.16) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Sedation – imipramin (3.9.16) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie med beriget diskontinuationsdesign

[2] Co-medicinering med lithium
[3] Patienter med både manisk/blandet og depressiv indeksepisode i begge studier
[4] Lille antal patienter
[5] Bredt CI, sand effekt kan være højere incidens for ny affektiv episode i lægemiddelgruppe
[6] Patienter med indeksepisode med varierende polaritet
[7] Bredt CI overlapper 'ingen effekt'
[8] Meget få begivenheder i hver gruppe
[9] Bredt CI, sand effekt kan være flere depressiv-tilbagefald i lægemiddelgruppe
[10] Bredt CI, sand effekt kan være højere incidens for manisk tilbagefald i lægemiddelgruppe

IKKE GÆLDENDE

13. Olanzapin sammenlignet med lithium for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med lithium pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem olanzapin og lithium pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – olanzapin (1.1.5)	395 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,4] pga. evidensen er upræcis	**RR 0.73** (0.54 til 0.99)	**358 per 1000**	**97 færre per 1000** (fra 4 færre til 164 færre)
Drop-out - olanzapin (1.2.5) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Død – olanzapin (1.3.5)	431 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,6,7] pga. evidensen er upræcis	Se kommentar[5]	**9 per 1000**	**9 færre per 1000** (fra 30 færre til 10 flere)
Selvmord - olanzapin (1.4.5)	431 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[2,3,6] pga. evidensen er upræcis	**RR 0.33** (0.01 til 8.03)	**5 per 1000**	**3 færre per 1000** (fra 5 færre til 33 flere)
Alvorlig bivirkning – olanzapin (1.5.5) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode – olanzapin (1.6.5)	395 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,6] pga. evidensen er upræcis	**RR 1.67** (0.93 til 2.99)	**83 per 1000**	**56 flere per 1000** (fra 6 færre til 165 flere)
Ny manisk episode – olanzapin (1.7.5)	395 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,8] pga. evidensen er upræcis	**RR 0.47** (0.3 til 0.73)	**254 per 1000**	**135 færre per 1000** (fra 69 færre til 178 færre)
Sedation - olanzapin (1.10.5) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Vægtøgning - olanzapin (1.9.5)	341 (1 studie) 52 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,8] pga. evidensen er upræcis	**RR 5.14** (3.3 til 7.98)	**98 per 1000**	**406 flere per 1000** (fra 226 flere til 685 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie er ikke-beriget for undersøgt lægemiddel
[2] Patienter med manisk indeksepisode
[3] Monoterapi
[4] Bredt CI, tæt på 'ingen effekt'
[5] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[6] Bredt CI, krydser beslutningstærskel

IKKE GÆLDENDE

[7] Lav begivenhedsrate
[8] Lille antal patienter

IKKE GÆLDENDE

14. Quetiapin sammenlignet med lithium for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med lithium pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem quetiapin og lithium pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – quetiapin (1.1.7)	768 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.86** (0.67 til 1.11)	**261 per 1000**	**37 færre per 1000** (fra 86 færre til 29 flere)
Drop-out – quetiapin (1.2.7)	768 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.73** (0.62 til 0.85)	**516 per 1000**	**139 færre per 1000** (fra 77 færre til 196 færre)
Død – quetiapin (1.3.7)	768 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[7]	-	-
Selvmord - quetiapin (1.4.7)	768 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.9** (0.18 til 4.44)	**8 per 1000**	**1 færre per 1000** (fra 7 færre til 28 flere)
Alvorlig bivirkning – quetiapin (1.5.7)	768 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[7]	**27 per 1000**	**15 færre per 1000** (fra 40 færre til 0 flere)
Ny depressiv episode - quetiapin (1.6.7)	768 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,10] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.66** (0.44 til 0.99)	**135 per 1000**	**46 færre per 1000** (fra 1 færre til 75 færre)
Ny manisk episode – quetiapin (1.7.7)	768 (1 studie) 104	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.08** (0.75 til 1.55)	**126 per 1000**	**10 flere per 1000** (fra 32 færre til 70 flere)
Vægtøgning - quetiapin (1.9.7)	822 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.93** (1.19 til 3.15)	**55 per 1000**	**51 flere per 1000** (fra 10 flere til 118 flere)
Sedation - quetiapin (1.10.7)	822 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 2.54** (1.28 til 5.05)	**26 per 1000**	**41 flere per 1000** (fra 7 flere til 107 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Monoterapi
[2] Studie er beriget for undersøgt lægemiddel
[3] Patienter med indeksepisode med varierende polaritet
[4] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[5] Lille antal patienter
[6] Bredt CI
[7] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[8] Ingen begivenheder i grupperne
[9] Lav begivenhedsrate
[10] Bredt CI, tæt på 'ingen effekt'

IKKE GÆLDENDE

15. Lamotrigin sammenlignet med lithium for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med lithium pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem lamotrigin og lithium pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – lamotrigin (1.1.11)	437 (2 studier) 52-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.15** (0.94 til 1.41)	**451 per 1000**	**68 flere per 1000** (fra 27 færre til 185 flere)
Drop-out - lamotrigin (1.2.11)	447 (2 studier) 52-76 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3,5] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.98** (0.92 til 1.04)	**874 per 1000**	**17 færre per 1000** (fra 70 færre til 35 flere)
Død – lamotrigin (1.3.11) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Selvmord - lamotrigin (1.4.11)	463 (2 studier) 52-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.37** (0.32 til 5.92)	**16 per 1000**	**6 flere per 1000** (fra 11 færre til 78 flere)
Alvorlig bivirkning – lamotrigin (1.5.11) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode – lamotrigin (1.6.11)	437 (2 studier) 52-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,5,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.48** (0.34 til 0.67)	**341 per 1000**	**178 færre per 1000** (fra 113 færre til 225 færre)
Ny manisk episode - lamotrigin (1.7.11)	102 (1 studie) 76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,4,5,8,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.9** (0.92 til 3.9)	**182 per 1000**	**164 flere per 1000** (fra 15 færre til 527 flere)
Vægtøgning - lamotrigin (1.9.11)	391 (2 studier) 52-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.81** (0.43 til 1.55)	**98 per 1000**	**19 færre per 1000** (fra 56 færre til 54 flere)
Sedation - lamotrigin (1.10.11)	391 (2 studier) 52-76 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.69** (0.39 til 1.21)	**134 per 1000**	**42 færre per 1000** (fra 82 færre til 28 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Monoterapi
[2] Patienter med manisk indeksepisode i et studie og depressiv indeksepisode i et studie
[3] Studier er beriget for undersøgt lægemiddel
[4] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[5] Lille antal patienter

IKKE GÆLDENDE

[6] Lav begivenhedsrate
[7] Bredt CI
[8] Patienter med manisk indeksepisode
[9] Studie er beriget for undersøgt lægemiddel

IKKE GÆLDENDE

16. Valproat sammenlignet med lithium for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med lithium pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem valproat og lithium pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – valproat (1.1.13)	558 (3 studier) 24-80 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 0.99** (0.75 til 1.29)	**476 per 1000**	**5 færre per 1000** (fra 119 færre til 138 flere)
Drop-out - valproat (1.2.13)	558 (3 studier) 24-80 uger	⊕⊕⊕⊖ **MODERAT**[1,2,3] pga. evidensen er indirekte	**RR 0.85** (0.75 til 0.96)	**601 per 1000**	**90 færre per 1000** (fra 24 færre til 150 færre)
Død - valproat (1.3.13)	220 (1 studie) 24 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,4,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	-	**18 per 1000**	**9 flere per 1000** (fra 30 færre til 50 flere)
Selvmord - valproat (1.4.13)	220 (1 studie) 24 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,5,7] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Ikke estimerbart	-	**-**
Alvorlig bivirkning - valproat (1.5.13)	220 (1 studie) 24 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,4,5,6] pga. evidensen er indirekte, upræcis	-	**45 per 1000**	**18 flere per 1000** (fra 40 færre til 80 flere)
Ny depressiv episode - valproat (1.6.13)	558 (3 studier) 24-80 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.03** (0.62 til 1.7)	**236 per 1000**	**7 flere per 1000** (fra 90 færre til 165 flere)
Ny manisk episode – valproat (1.7.13)	558 (3 studier) 24-80 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.1** (0.78 til 1.55)	**258 per 1000**	**26 flere per 1000** (fra 57 færre til 142 flere)
Vægtøgning - valproat (1.9.13)	338 (2 studier) 52-80 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,4,5,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.56** (0.87 til 2.79)	**106 per 1000**	**59 flere per 1000** (fra 14 færre til 189 flere)
Sedation - valproat (1.10.13)	338 (2 studier) 52-80 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,5,8,9] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.54** (1.06 til 2.25)	**211 per 1000**	**114 flere per 1000** (fra 13 flere til 264 flere)

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Monoterapi
[2] Patienter med indeksepisode med varierende polaritet
[3] To studier med ikke-beriget design, et studie beriget for undersøgt lægemiddel
[4] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[5] Lille antal patienter
[6] Lav begivenhedsrate
[7] Ingen begivenheder i undersøgte grupper

IKKE GÆLDENDE

[8] Et studie med beriget-design, et studie med ikke-beriget design
[9] Bredt CI

IKKE GÆLDENDE

17. Imipramin sammenlignet med lithium for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med lithium pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem imipramin og lithium pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode - imipramin (1.1.15)	78 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.47** (1.07 til 2.02)	**548 per 1000**	**257 flere per 1000** (fra 38 flere til 559 flere)
Drop-out – imipramin (1.2.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Død – imipramin (1.3.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Selvmord – imipramin (1.4.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Alvorlig bivirkning – imipramin (1.5.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode – imipramin (1.6.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny manisk episode - imipramin (1.7.15)	78 (1 studie) 104 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 2.02** (1.11 til 3.65)	**262 per 1000**	**267 flere per 1000** (fra 29 flere til 694 flere)
Vægtøgning - imipramin (1.9.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Sedation – imipramin (1.10.15) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Studie er ikke-beriget for undersøgt lægemiddel
[2] Monoterapi
[3] Patienter med indeksepisoder med varierende polaritet
[4] Lille antal patienter

IKKE GÆLDENDE

[5] Bredt CI

IKKE GÆLDENDE

18. Carbamazepin sammenlignet med lithium for bipolar lidelse

Outcomes (metaanalyse)	Antal deltagere (studier) Follow-up	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Relativ effekt (95% CI)	Forventede absolutte effekter	
				Risiko med lithium pr. 1000 patienter	Risikodifference mellem carbamazepin og lithium pr. 1000 patienter (95% CI)
Ny affektiv episode – carbamazepin (1.1.17)	228 (3 studier) 52-130 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.38** (0.94 til 2.02)	**308 per 1000**	**117 flere per 1000** (fra 18 færre til 314 flere)
Drop-out - carbamazepin (1.2.17)	228 (3 studier) 52-130 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,3,4,5] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 1.22** (0.86 til 1.74)	**487 per 1000**	**107 flere per 1000** (fra 68 færre til 360 flere)
Død – carbamazepin (1.3.17)	103 (1 studie) 130 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,4,5,7,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	Se kommentar[6]	**23 per 1000**	**23 færre per 1000** (fra 80 færre til 30 flere)
Selvmord - carbamazepin (1.4.17)	103 (3 studier) 130 uger	⊕⊕⊖⊖ **LAV**[1,2,4,5,7,8] pga. evidensen er indirekte, upræcis	**RR 6.93** (0.34 til 140.84)	**0 per 1000**	**-**
Alvorlig bivirkning – carbamazepin (1.5.17) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny depressiv episode – carbamazepin (1.6.17) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Ny manisk episode – carbamazepin (1.7.17) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Vægtøgning - carbamazepin (1.9.17) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-
Sedation - carbamazepin (1.10.17) - ikke rapporteret	-	-	Ikke estimerbart	-	-

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

GRADE Working Group evidensgraderinger
HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.
MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.
LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.
MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

[1] Monoterapi

IKKE GÆLDENDE

[2] Patienter med indeksepisodermed varierende polaritet
[3] Et studie med beriget-design, to studier med ikke-beriget design
[4] Bredt CI, krydser beslutningstærskel
[5] Lille antal patienter
[6] Baseret på for få begivenheder til at beregne relativ difference
[7] Studie er ikke-beriget for undersøgt lægemiddel
[8] Lav begivenhedsrate

IKKE GÆLDENDE

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. den nationale kliniske retningslinje for farmakologisk behandling 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 Lægemiddeldesign 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. den nationale kliniske retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse består af følgende personer:

IKKE GÆLDENDE

- 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 Vogt 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

IKKE GÆLDENDE

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for farmakologisk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende hørings-parter:

- 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

IKKE GÆLDENDE

Bilag 11: Ordliste

Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1000, og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1000, er den absolutte effekt 1 per 1000. Den tilsvarende relative effekt er en 33 % reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlingers relevans i forskellige subgrupper af patienter.
Add-on behandling	Tillægsbehandling. Behandling med et undersøgt lægemiddel i tillæg til et andet lægemiddel.
Adhærens (til behandling)	Patientens efterlevelse af de anbefalinger vedr. medicinindtagelse, diæt eller livsstilsændringer som et foreskrevet behandlingsforløb indebærer.
Affektiv episode	Episode med ændring i persons stemningsleje (depression, mani, hypomani, blandingstilstand) som led i bipolar lidelse.
Antidepressivum	Lægemiddel til behandling af depression.

IKKE GÆLDENDE

Antikonvulsivum	Lægemiddel til behandling af epilepsi, visse faser af bipolar lidelse, mv.
Antipsykotikum	Lægemiddel til behandling af psykose, visse faser af bipolar lidelse, mv.
Baseline-risiko	Ved dikotome udfald (”enten-eller”-udfald) betegner baseline-risiko risikoen for et givent udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald (”udfald målt på en skala”) betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings-tabellen, hvor det betegner risikoen for et givent udfald i forsøgets kontrolgruppe eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Behandlingsarm	Se ’studiearm’
Beriget design	Et studiedesign, hvor populationen er beriget med patienter, som har tolereret og opnået remission på det pågældende lægemiddel i en akut fase (akut-respondere). I nogle tilfælde har kriteriet for at indgå i randomisering været, at patienterne kunne tolerere det givne lægemiddel (uden at få forværring i symptomer) over en periode, hvilket udgør en berigelse af studiepopulationen for tolerabilitet. I andre tilfælde har kriteriet været at patienterne har opnået remission ved behandling med lægemidlet i en akut fase. I begge tilfælde udgør studiepopulationen en selekteret gruppe patienter, hvilket begrænser generaliserbarheden af resultaterne. Desuden favoriserer designet det undersøgte lægemiddel i forhold til en eventuel aktiv komparator. Et yderligere element af dette studiedesign er, at den abrupte

IKKE GÆLDENDE

	seponering af det aktive stof hos patienterne randomiseret til placebo eller anden aktiv behandling kan føre til tidligt tilbagefald og hermed til en højere forekomst af nye episoder i placebo- og komparatorgrupperne i studiet. Herved kan en eventuel effekt af det undersøgte lægemiddel overestimeres. 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.
Bipolar lidelse type I og II	Bipolar type I: Patienten har mindst én gang i livet haft en manisk episode. Bipolar type II: Patienten har depressioner og hypomanier, men har aldrig haft en manisk episode.
Case studier	Kvalitativ undersøgelse af et konkret og afgrænset tilfælde med det formål at opnå detaljeret og praktisk baseret viden.
Drop-out rate	Antallet af frafald af forsøgsdeltagere ud af et samlet antal deltagere.
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, amerikansk diagnose- og klassifikationssystem.
Effektmål	De parametre et studie måler på for at undersøge en problemstilling.
Elektrostimulationsbehandling (ECT)	Hjernen stimuleres til at frembringe et krampeanfald ved et svagt strømstød. Anfaldet øger aktiviteten af vigtige systemer i hjernen og stimulerer dannelse af nye nerveceller i hjernen.

IKKE GÆLDENDE

Evidensbaseret	Hvis en beslutning er evidensbaseret, hviler den på den bedste tilgængelige viden om emnet. Denne viden skal være fremskaffet ved en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur, som skal være kvalitetsvurderet baseret på videnskabeligt underbyggede, standardiserede kvalitetskriterier.
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. udgave, WHO's diagnose- og klassifikationssystem.
Ikke-beriget	Se 'Beriget design'.
Index-episode	En given affektiv episode (se affektiv episode) som fører til inklusion i studiet.
Interventionsgruppe	Den gruppe personer i et kontrolleret videnskabeligt studie, der får den eksperimentelle behandling.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD). Resultatet angives med et 95 % sikkerhedsinterval (konfidensinterval) og et mål for variationen mellem studierne (heterogenicitet), for eksempel betegnet I.

IKKE GÆLDENDE

Monoterapi	Behandling med kun ét tiltag, fx medicinsk behandling med ét lægemiddel.
Randomiserede studier	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes.
Randomiseret	Tilfældig fordeling i forsøg af deltagerne mellem interventions- og kontrolgrupper.
RCT	Forkortelse for randomiseret kontrolleret studie, ”randomised controlled trial”. Se under ’Randomiserede studier’.
Relativ effekt	Se ’Absolut effekt’
Relativ risiko	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Remission	Fase ved bipolar lidelse med kun minimale affektive symptomer, dvs. patienten har ikke symptomer på syndromniveau.

IKKE GÆLDENDE

Seponeringsdesign	Se under 'Beriget design'
Signifikant	Optræder her oftest i to sammenhænge, enten som *statistisk signifikans* eller som *klinisk signifikans*, hvilket er to forskellige ting. *Statistisk signifikans* betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et sikkerhedsinterval (konfidensinterval) på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse. *Klinisk signifikans* betegner derimod, om behandlingseffektens størrelse er tilstrækkelig stor til, at den er relevant for patienterne, hvilket er en subjektiv vurdering. Grænsen for, hvad man anser for en klinisk relevant behandlingseffekt, bør fastsættes, før man kender resultatet af undersøgelsen.
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, hæmmer selektivt serotoningenoptagelse fra synapsespalterummet, så serotonins transmitterfunktion øges.
Studiearm	De kombinationer af interventioner eller behandling man undersøger i et studie.

IKKE GÆLDENDE

Systematisk gruppebaseret psykoeduk-ation	Psykologisk behandlingsmetode i gruppe, hvor deltagerne opnår øget forståelse for sygdommen og dens indvirkning på den enkelte. Patienter-ne oplæres til at blive ”ekspert i egen sygdom”, reducere risiko for tilbage-fald og bedre livskvaliteten.

IKKE GÆLDENDE