

# Farmakologisk behandling av bipolar lidelse – en oppdatering

Jon Johnsen, overlege dr. med.

Onsdag 23. september 2020

NKS Jæren distriktpsikiatriske senter AS

Klinikk for rus og psykiatri, psykiatrisk avdleing Blakstad

Vestre Viken HF

[jon.johnsen@vestreviken.no](mailto:jon.johnsen@vestreviken.no)

# Nye nasjonale faglige retningslinjer – bipolare lidelser

- 2012 fikk norsk helsevesen nasjonale retningslinjer for behandling av bipolare lidelser
- Retningslinjer skal styre de valg helsepersonell tar
- Diagnosen skal settes i spesialisthelsetjenesten
- Anbefalingene er basert på gradert kunnskaps-grunnlag fra nivå A til D;
  - A bygger på systematiske oversikter eller analyser av randomiserte kontrollerte studier
  - B og C bygger på godt utformede kliniske studier
  - D bygger på rapporter eller anbefalinger fra fagkomiteer og faglig ekspertise

Nasjonal fagleg retningslinje for utgreining og behandling av bipolare lidningar, Helsedirektoratet, 2012

# Overordnede behandlingsprinsipper

- Følg de nasjonale retningslinjer
- Velg medikasjon som er trygg, gir lite bivirkninger og tar hensyn til individuelle faktorer
- Mål symptomutviklingen med YMRS og MADRS
- Behandlingsmål er remisjon og ikke bare respons – ikke gi opp
- Husk at pasienter med kronisk bipolar lidelse bruker lenger tid på å oppnå respons og remisjon
- Psykososial respons kommer først når det foreligger remisjon
- Gjør bruk av spesifikk psykoterapi i kombinasjon med medikamentell behandling

Terrence A. Ketter. Principles of Assessment and Treatment of Bipolar Disorders. I: Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar disorders, American Psychiatric Publishing, Washington, 2010, 1-9

# Utfordringer nasjonale retningslinjer

- For klinikere er utfordringen pasienter med kompleks komorbiditet
- Retningslinjene baserer seg på studier hos pasienter med minimal psykiatrisk og medisinsk komorbiditet
- Trenger derfor studier som inkluderer komplekse pasienter og hvor det er endemål er til psykososial funksjon
- I det følgende vil jeg følge to litt komplekse pasienter gjennom akutfase behandlingen

Sachs GS, Thase ME, Otto MW et al: Rationale, design, and methods of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. Biol Psychiatry 53:1028-1042,2003

# Sykehistorie 1

- Martin er en 35 år gammel ingeniør som har vært deprimert siste måned etter et brudd med en mangeårig samboer
- Behandlet av fastlegen med SSRI siste 3 uker
- Martin blir brakt til legevakten av politiet etter at han har prøvd å stjele en bil
- Han er alkoholpåvirket og svært fornøyd med seg selv. Videre er han irritabel og har ingen forståelse for at han er tatt av politiet: " Jeg er utvalgt til å teste de biler jeg måtte ønske"
- Hans samboer opplyser at han de siste fire nettene har ringt henne hver natt, pratet på inn og ut pust og hevdet at hun er alvorlig psykisk syk, siden hun forlot en ingeniør som snart blir leder for et stort firma. Han er opptatt av seksuelle tema, og hevder at hun er utro
- Foreldrene forteller at han siste 5 dager har vært så rastløs, gira og opphisset at han ikke er til å kjenne igjen.
- Videre sier foreldrene at morfar hadde bipolar lidelse

# Diagnose og behandlingsplan

- Martin ble innlagt til tvungen observasjon
- Hva er mest sannsynlig diagnose?
- Hvor alvorlig er manien?
- Hvilke eksklusjonsdiagnoser må du overveie?
- Hvilken medikamentell behandlingsplan vil du foreslå å behandle akuttfasen ?

# Diagnose

- Martin har i mer enn fem dager hatt et hevet og irritabelt stemningsleie som har ført til et betydelig funksjonsfall og innleggelse i sykehus
- Han har storhetstanker med grandiose forestillinger, og han er irritabel med taleflom. Han sover ikke, og føler seg ikke trett. Han har forestillinger om somatisk sykdom og utroskap. Betydelig forbruk av alkohol siste uker. Viser upassende og dumdristig atferd som fører til lovbrudd
- Han har positive silingskriterier på mani og mer enn 4 tilleggskriterier noe som samsvarer med en manisk episode. Det foreligger psykotiske symptomer
- Siden han har hatt en sikker depressiv episode er tentativt diagnose ( ICD-10) : **F31.2 Bipolar affektiv lidelse, aktuell episode manisk med psykotiske symptomer**

# Young`s Mania Rating Scale

Young RC et al. Br J Psychiatry, 1978:429-435

- Måler graden av alvorlighet av en mani
- Instruksjon: Bruk tilgjengelig klinisk informasjon for å svare på spørsmålene inklusive det pasienten selv og pårørende forteller. Velg det skåre som beskriver pasienten de siste 48 timer.
- ✓ 1: **Forhøyet stemningsleie**: Skåres 1-4
- ✓ 2: **Forøket motorisk aktivitet - energi**: Skåres 1-4
- ✓ 3: **Seksuell interesse**: Skåres 1-4
- ✓ 4: **Søvn**: Skåres 1-4
- ✓ 5: **Irritabilitet**: Skåres 1-8
- ✓ 6: **Tale ( tempo og mengde)**: Skåres 1-8
- ✓ 7: **Språk- tanke forstyrrelse**: Skåres 1-4
- ✓ 8: **Innhold**: Skåres 1-8
- ✓ 9: **Nedbrytende – aggressiv oppførsel**: Skåres 1-8
- ✓ 10: **Utseende**: Skåres 1-4
- ✓ 11: **Innsikt**: Skåres 1-4



# Skår på Young´s mania rating scale

- YMRS har totalskår på 60 poeng
- Skår på over 31 poeng indikerer en alvorlig mani
- Et skår på 21 til 30 poeng er en moderat mani
- Mulig lett manisk er 8 til 20 poeng
- Normal ikke manisk er fra 0 til 8 poeng
  
- **Martin skårer 45 poeng svarende til alvorlig psykotisk mani uten innsikt**
- **Etter 6 uker skåret han 21 poeng: Det betyr respons men ikke remisjon som er 8 poeng eller lavere i to måneder kontinuerlig**

## Aktuelle eksklusjonsdiagnoser

- Kan dette være en rusmiddelindusert mani?
  - Siste fire uker har han drukket 4 til 6 halve liter øl hver dag. Dette er et signifikant vedvarende forbruk av alkohol som kan utløse alkoholinduserte psykiatriske sykdommer, men ikke mani da vedvarende bruk av alkohol ikke er et relevant rusmiddel i forhold til mani
  - Følgende rusmidler kan føre til rusmiddelinduserte manier: Kokain, ulike stimulanter og PCP
  - Husk at abstinens fra alkohol er relevant i forhold til å indusere mani

## Aktuelle eksklusjonsdiagnoser

- Kan dette være en mani som oppstod under antidepressiv medisinering?
  - Hans mani er et fulminant syndrom som begynner innen en måned med antidepressiv medisinering. Manien kan derfor være en antidepressiv medikamentelt utløst mani
  - Hvis manien vedvarer i fire uker eller mer etter seponering av antidepressiv medikasjon er dette en manisk episode som teller diagnostisk i forhold til bipolar lidelse. Hvis ikke er det en antidepressiv medikamentelt utløst mani

## Aktuelle eksklusjonsdiagnoser

- Kan dette være en mani som skyldes somatisk sykdom?
  - Somatisk undersøkelse inklusive blodprøver, MR caput og EEG var normale. Ingen holdepunkter for somatisk sykdom
  - Han brukte heller ikke medikamenter som kortikosteroider, antiparkinsonmidler, ACE-hemmere eller midler mot ulcus som kan føre medikamentelt utløste manier

# Behandlingsplan mani – anbefaling nasjonale retningslinjer

- Ved mani bipolar type 1 bør en straks avslutte behandling med antidepressive medikamenter (anbefalingsnivå A)
- Ved alvorlig mani ved bipolar type 1 med psykotiske symptom hos voksne er førstevalget antipsykotiske medikamenter (anbefalingsnivå A)
- Følgende antipsykotiske medikamenter har FDA godkjenning: Quetiapin, quetiapin depot, olanzapin, aripiprazol, risperidon, asenapin og kariprazin

# Behandlingsplan – mani anbefaling nasjonale retningslinjer

- Hvis man får respons, men ikke remisjon, det vil si YMRS skåre 8 eller lavere, vil man etter 4 til 6 uker anbefale tillegg av litium eller valproat (anbefalingsnivå B ) og eventuelt karbamazepin ( anbefalingsnivå C )
- Ved partiell respons hvor pasienten er stabilisert kan tillegg av psykologisk behandling være aktuelt. Metoder med vitenskapelig støtte er interpersonlig og sosial rytmetterapi, kognitiv terapi og psykoedukasjon

# Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults 2017-2018

## • Gradering av anbefalingene

- Nivå 1: Anbefalinger med etablert effekt og god sikkerhetsprofil basert på gjentatte store randomiserte studier
- Nivå 2: Trer i kraft hvis anbefalinger på nivå 1 ikke har effekt eller ikke tolereres. Data på effekt og sikkerhetsprofil er mindre robust og basert på mindre randomiserte studier
- Nivå 3: Det foreligger begrenset med data på effekt og det er mer utfordringer med sikkerhetsprofilen
- Nivå 4: Anbefalingene har ingen forskningsmessig støtte, men brukes noen ganger i klinisk praksis

# Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults 2017-2018

## ➤ **Mild til moderat mani som ikke krever hospitalisering.**

- Optimaliser behandlingen med litium, valproat eller karbamazepin hvis dette er en gjennombruddsmani (1 – Etablert effekt og god sikkerhetsprofil basert på RCT)
- Litium monoterapi (1)
- Monoterapi med aripiprazol, valproat, quetiapin, risperidon, ziprazidon og kariprazin (1)

## ➤ **Alvorlig mani som krever hospitalisering**

- Litium eller valproat + aripiprazol, asenapin, quetiapin eller risperidon (1)
- ECT (1)
- Behandling med effekt, men hvor det foreligger sikkerhetsutfordringer
- Monoterapi med haloperidol eller olanzapin(2)
- Litium eller valproat + haloperidol eller olanzapin(2)
- Kombinasjon av litium og valproat (2)
- Kombinasjon av litium og/eller valproat + SGA andre enn klozapin (2)
- Karbamazepin monoterapi (2)
- Klozapin + litium eller valproat (3)
- Litium (valproat/karbamazepin) + antipsykotisk medikament(4)
- ECT (4)



# Litium ved akutt mani og vedlikeholdsbehandling

- Lithionit depottabletter à 83 mg x 4 ved akutt mani
- Serumnivå 0.8-1.2 mmol/L
- Hvis ikke akutt mani Lithionit depotablett 42 mg x 2. Etter en uke bestemmes serumnivå 12 etter siste tablett. Titreres til 2-5 depottabletter 83 mg per døgn.
- Mange pasienter bør ligge mellom 0.8-1.2 mmol/L, noen kan ligge ned mot 0.6 mmol/L, men ikke under
- Hos eldre start med lavere doser og titrer langsommere
- Hvem utvikler nyresvikt? Pasienter som har hatt litiumnivå over 1.2 mmol/L. Pasienter med hypertensjon, diabetes, nikotinavhengighet og kvinner som har brukt FGA. Hos disse bruk lavere doser og doser en gang per dag

## Valproat ved akutt mani

- 5-60 mg/kg/dag- begynner ofte med doser 20 mg/kg/dag. Gjennomsnittlig daglig dose mellom 1000 og 2500 mg.
- Anbefalt startdose er 750 mg.
- I likevektskonsetrasjon etter 2 døgn- kan sjekke speil 48 timer etter siste doseøkning. Terapeutisk effekt mellom 300-700 mikromol/L eller 85 – 125 mikrogram/L. Mer bivirkninger på nivå over 100 mikrogram/L.
- Teratogent

## Antipsykotika ved akutt mani

- Aripiprazol 15-30 mg/dag- Obs. Abilify injeksjonsvæske 9.75 mg/1.3 ml
- Olanzapin 10-20 mg/dag – Obs. Olanzapin injeksjonsvæske 10 mg
- Risperidon 2-6 mg/dag
- Quetiapin 400-800 mg/dag
- Noen pasienter må titreres på grunn av fare for utvikling av bivirkninger
- Hvis det foreligger depressive symptomer må man ofte bruke lavere doser

## Sykehistorie 2

- Maria, 24 år gammel jurist, blir henvist til DPS 6 uker etter første fødsel. Siste 4 uker har mistet evnen til å føle glede. Hun føler seg nedstemt uten initiativ. Hun har redusert appetitt, våkner med angst, dårlig konsentrasjonsevne, psykomotorisk treghet, ekstrem tretthet og stort behov for søvn. Selv om hun er trett klarer hun ikke å falle i søvn på grunn av tankekjør om at hun kan komme til å skade barnet
- Ektemannen forteller at til tross for en komplisert fødsel, var hun etter tre dager i strålende humør og full av energi. Hun hadde redusert behov for søvn og fikk unna arbeidet i fei. Hun var svært aktiv på facebook og hadde tre barselselskap i løpet av en uke. Hvis han tok opp det økte aktivitetsnivået som et problem, ble hun uvanlig sint
- Foreldre forteller at hun hadde en depresjon rett etter avsluttende eksamen på videregående som ikke svarte på behandling med SSRI
- Videre behandles mormor for tilbakevendende depresjoner

# Diagnose og behandlingsplan

- Hva er mest sannsynlig diagnose?
- Hvor alvorlig er depresjonen?
- Hvilke eksklusjonsdiagnoser må du overveie?
- Hvilken medikamentell behandlingsplan vil du foreslå i akuttfasen ?

## Aktuell diagnose

- Maria har i mer enn 14 dager hatt tre kjernekriterier på depresjon som senket stemningsleie , manglende evne til å føle glede og langt mindre energi
- Videre har hun 6 tilleggskriterier; Forstyrret søvn, redusert matlyst, psykomotorisk retardasjon, redusert konsentrasjon og dårlig selvtillitt. Hun har også en uttalt skyldfølelse og tankekjør om å skade barnet
- Tentativ diagnose er derfor en derfor ( ICD-10);  
**F 33.2 tilbakevendende depressiv lidelse, aktuelle episode alvorlig**

# Hva kjennetegner MADRS ?

Montgomery SA et Asberg M. Br J Psychiatry, 1979;382-389

- 10 spørsmål rates 0-6 som måler intensitet av depresjon; Synlig tristhet, tristhet, indre spenning, redusert nattsøvn, svekket appetitt, konsentrasjonsvansker, initiativløshet, svekkede følelsesmessige reaksjoner, depressivt tankeinnhold og suicidal tanker
- Større fokus på psykologiske symptom enn somatiske symptom
- Ingen spørsmål om psykose
- Meget sensitiv for symptom forandring over tid
- Meget god interrater reliabilitet
- **Maria skåret 42 poeng**
- **Skåringsveiledning: Remisjon 0-8. Mild 9-17. Moderat 18-34. Alvorlig 35-60.**

## Aktuelle eksklusjonsdiagnoser

- Kan dette være en bipolar depresjon?
- Sannsynlig bipolar depresjon er kjennetegnet av: Hypersomni, hyperfagi, psykomotorisk retardasjon, andre atypiske symptom, psykose - spesielt patologisk skyldfølelse, ustabil stemningsleie, debut før 25 år alder, mange depressive episoder og forekomst av hypomani eller mani
- Sannsynlig unipolar depresjon: Insomni, svekket appetitt, psykomotorisk agitasjon, somatiske symptomer, debut senere enn 25 års alder, lang varighet av depresjonene og ingen bipolar lidelse i familien

Tilpasset fra Mitchell et al. 2008



# Aktuelle eksklusjonsdiagnoser

- Kan dette være en bipolar depresjon?
- I postpartum perioden var hun fra 3 til 12 dag preget av et hevet stemningsleie med mindre behov for søvn, økt aktivitetsnivå, økt pratsomhet, økt trang til selskapelighet og mildt overforbruk av penger på barneklær
- Hun hadde derfor en postpartum hypomani som er klinisk sett sterkt assosiert med en bipolar depresjon senere i barselsperioden
- **Hvis hypomani etter fødsel varer mer enn tre døgn må pasienten vurderes med tanke på affektiv lidelse**

Sharma V et al. Bipolar II Postpartum depression: Detection, Diagnosis and Treatment, Am J Psychiatry 2009;166:1217-1221

# Aktuelle eksklusjonsdiagnoser

- Kan dette være en depresjon som skyldes en relevant medisinsk tilstand i forbindelse med fødsel?
- Følgende somatiske sykdommer kan føre til depresjon; Thyroidea – eller binyrebarklidelser, hepatitt, virusinfesjoner, multippel sklerose og sekvele etter hjerneslag
- Svikt i reguleringen av thyroidea funksjon ses ofte hos kvinner med bipolar lidelse
- Subklinikse forstyrrelser i thyroidea funksjon kan ha stor innvirkning på stemningsleiet
- T4 er et prohormon, mens T3 kan mer direkte påvirke serotonerg og noradrenerg neurotransmisjon

# Behandlingsplan bipolar depresjon – anbefaling nasjonale retningslinjer

- Ved akutte depressive episoder ved bipolar lidelse type II er quetiapin eller quetiapin XR førstevalget (anbefalingsnivå A)
- Andrevalget ved akutte depressive episoder ved bipolar lidelse type II er kombinasjon av olanzapin/fluoxetin (anbefalingsnivå B ), lamotrigin (anbefalingsnivå C ) og litium (anbefalingsnivå C )

# Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults 2017-2018

- **Bipolar depresjon**
- Optimaliser behandling med stemningsstabilisator (1- Etablert effekt i RCT)
- Quetiapin eller lurasidon monoterapi. Kun quetiapin som har effekt ved bipolar 11. Lurasidon bedre sikkerhetsprofil enn quetiapin (1)
- Lamotrigin monoterapi (1)
- Lurasidon og lamotrigin (1)
- Lurasidon eller lamotrigin med tillegg enten av litium eller valproat. Obs. Interaksjon valproat/lamotrigin – dosen av lamotrigin må reduseres til det halve (1)
- Ikke bruk antidepressiva (1)
- Olanzapin +fluoxetin (2)- kun bipolar 1
- Litium (2) – kun bipolar1
- Litium i kombinasjon med antipsykotisk medikasjon (2)
- ECT (3)
- Kariprazin (4)
- TMS(4)
- Tillegg av T3, modafinil og stimulanter (4)

# Antipsykotika ved akutt bipolar depresjon

- Quetiapin 200 – 600 mg/dag
- Olanzapin/ Fluoxetin 10 mg / 50 mg
- Lurasidon 37-111 mg/dag
- Klozapin 50-400 mg/dag

# Antidepressiva ved akutt bipolar depresjon

- Doseres som ved alvorlig depresjon
- Store studier har ikke påvist effekt med tillegg til stemningsstabilisatorer
- Aldri i monoterapi ved akutte depresjoner ved bipolar lidelse type 1
- SNRI større risiko for oppsving i mani
- Obs. Økt suicidfare hos pasienter under 25 år

## Anbefalt medikasjon og amming

- Lamotrigin skal brukes med forsiktighet på grunn av fare for utslett hos barnet
- Litium anbefales ikke - fører til høy konsentrasjon i brystmelk samtidig som den nyfødte har noe redusert evne til å skille ut litium
- Karbamazepin og valproat anbefales ikke ved amming
- Data som kan støtte bruk av quetiapin

Gentile S: Infant safety with antipsychotic in breastfeeding: A systematic review. J Clin psychiatry 2008;69:666-673

# Behandlingsplan bipolar depresjon– anbefaling nasjonale retningslinjer

- Hvis ingen respons, det vil si mer enn 50 % reduksjon på MADRS etter 4 uker, skift til andrevalget olanzapin / fluoxetin ved bipolar 1 og lamotrigin / lurasidon ved bipolar 11
- Hvis respons, men ikke remisjon, det vil si MADRS under 8 poeng i mer 8 uker, kan man potensielt behandle med lamotrigin eller litium
- I den akutte behandlingsfasen kan man forsterke behandlingen med psykoterapi som interpersonlig terapi med sosial rytmeterapi eller kognitiv terapi



## Behandlingsplan vedlikeholdsbehandling – anbefaling nasjonale retningslinjer

- Litium er førstevalget (A)
- Andrevalget er: Quetiapin (B), olanzapin (B) og valproat(C)
- Dersom en ikke får effekt, bør en kombinere to medikamentene ovenfor- men ikke to antipsykotika (A)
- Lamotrigin er førstevalget ved bipolar lidelse type 11(A)
- Andrevalget ved bipolar lidelse type 11 er:
- Litium(B), quetiapin (B), valproat (C) og antidepressiva (C)
- Ved manglende effekt kan man kombinere midlene ovenfor (A)

# Tilbakefalls forebyggende behandling- litium

- Litium og bipolar lidelse
- Cade 1949
- FDA- godkjenning i 1970
- Brukes i mer enn 50 land
- Synkende bruk – antipsykotika tar over
- Meget solide vitenskapelige holdepunkter for effekt ved vedlikeholdsehandling

# Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults 2017-2018

- **Vedlikeholdsbehandling**
- Fortsett med effektiv og godt tolerert behandling ( 1- Etablert effekt ved RCT)
- Litium monoterapi (1)
- Quetiapin monoterapi (1)
- Lamotrigin monoterapi ved vesentlig depressiv forløp (1)
- Hvis stabilisert på valproat fortsett- ikke velegnet for ungdom og unge kvinner (1)
- Aripiprazol, aripiprazol depot og risperidon depot (1)
- Quetiapin i tillegg til litium og valproat (1)
- Olanzapin monoterapi
- Olanzapin med tillegg enten av litium eller valproat (2)
- Litium og valproat i kombinasjon (2)
- Klozapin(3)
- ECT (3)

# Lamotrigin vedlikeholdsbehandling

- Doser mellom 100 mg-400 mg/dag
- Langsom doseøkning på grunn av fare for Stevens- Johnsons syndrom
- Startdose 25 mg/12.5 hvis det rukes sammen med valproat. Doseøkning etter 2 uker og 4 uker og deretter ukentlige dose økninger
- Brukes hos noen pasienter med akutt bipolar depresjon på grunn av god tolerabilitet og forebyggende effekt

## Avsluttende kommentarer

- Farmakoterapi ved bipolar lidelse er et komplekst og raskt utviklende fagfelt
- En utviklingstrend er at antipsykotiske medikamenter brukes stadig mer både ved mani og depresjon
- Ved behandlingsrefraktære og komplekse bipolare lidelser mangler vi kunnskap om hva som er evidensbasert psykologisk og farmakologisk behandling
- Nasjonal faglig retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinger vil være til faglig støtte både for pasienter, familie og behandlere- men bør oppdateres regelmessig – på tide med ny oppdatering