

Sammanfattning och slutsatser

Bipolär sjukdom medför som regel livslång mediciner. Idag används ibland andra generationens antipsykotiska läkemedel (Second Generation Antipsychotics, SGA) som underhållsbehandling. Dessa används ibland som enda läkemedel eller i kombination med litium eller annat stämningsstabiliserande medel.

Relativt många personer med bipolär sjukdom förskrivs SGA. Det nationella kvalitetsregistret BipolärR redovisar för år 2014 att SGA i kombination med stämningsstabiliserare, förskrivs till 20 procent av alla patienter som har registrerats för uppföljning. Enligt registret har endast några få procent SGA som enda behandling.

Syftet med denna utvärdering är att ur ett medicinskt, etiskt och hälsoekonomiskt perspektiv utvärdera nytta och risker med underhållsbehandling (minst sex månaders behandling) med andra generationens antipsykotiska läkemedel för personer med bipolär sjukdom.

Slutsatser

På längre sikt

- ▶ Det går inte att bedöma långsiktig nytta och risk med underhållsbehandling med andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) för personer med bipolär sjukdom. Orsaken är att det saknas studier som är längre än två år.

På kortare sikt

Bipolär sjukdom typ I

- ▶ Hos personer som har bipolär sjukdom typ I och som i manisk akutfas har svarat på aripiprazol, quetiapin eller ziprasidon som tillägg till stämningsstabiliserande läkemedel, minskar risken för återfall vid underhållsbehandling med dessa läkemedel.
- ▶ Det går inte att bedöma effekterna av underhållsbehandling med olanzapin, och risperidon eftersom det saknas tillräckligt bra studier.

- ▶ Quetiapin skulle i vissa fall kunna utgöra ett alternativ till litium för att minska återfall och behandlingsavbrott. Men risker för allvarliga biverkningar måste beaktas. Det saknas dock studier av biverkningar på lång sikt.
- ▶ Samtliga undersökta SGA ger ofta viktökning. Aripiprazol ger något mer skakningar och krypningar i benen än stämningsstabiliserande läkemedel. Olanzapin och quetiapin ger mer dagtrötthet och mindre sömnlöshet än stämningsstabiliserande läkemedel. Biverkningarna ska rapporteras till Läkemedelsverket och bör följas upp i kvalitetsregister.
- ▶ De läkemedel som är effektiva när det gäller att förebygga återfall har potential att spara in en stor del av läkemedelskostnaden genom minskade hälso- och sjukvårdskostnader kopplade till återfall. Färre återfall ger bättre livskvalitet och ökad överlevnad.

Bipolär sjukdom typ II

- ▶ Inga slutsatser kan dras om effekten av SGA som underhållsbehandling vid bipolär sjukdom typ II, då det saknas studier.

Ekonomiska aspekter

Årskostnaderna för läkemedelsbehandling med SGA ligger på cirka 700 kronor per patient för quetiapin och cirka 16 000 kronor per patient för aripiprazol. Patentet för aripiprazol har nyligen gått ut och priset kommer sannolikt att sjunka när generiska alternativ kommer in på marknaden. Om behandling med SGA kan ses som god resursanvändning jämfört, eller i kombination, med stämningsstabiliserande läkemedel beror emellertid till stor del på hur effektiva läkemedlen är när det gäller att minska antalet maniska och depressiva återfall. Färre återfall förknippas med bättre livskvalitet, ökad överlevnad och minskade samhällskostnader. SGA som är effektiva när det gäller att förebygga återfall har potential att spara in en stor del av läkemedelskostnaden i minskade hälso- och sjuk-

vårdskostnader kopplade till återfall. Bedömningen av metodernas kostnadseffektivitet bör emellertid även ta hänsyn till läkemedlens påverkan på kostnader och livskvalitet som konsekvens av biverkningar.

Etiska aspekter

Kunskapsunderlaget för antipsykotiska läkemedels effekt och biverkningar på lång sikt är begränsat. Det är därför viktigt att information om läkemedlens hittills kända biverkningar är saklig och objektiv samt att man tillsammans med patienten gör en bedömning om risken för biverkningar uppvägs av den nytta behandlingen förväntas medföra. Sjukdomsperioder ger sänkt funktionsnivå och livskvalitet samt kan föranleda ingripande med tvångsvård, vilket innebär stort

lidande för både patient och anhöriga. Sjukdomens periodiska karaktär gör att det kan uppstå problem med samsynen mellan patient och sjukvårdspersonal avseende behovet av underhållsbehandling. Detta är speciellt tydligt under perioder med neutralt eller lätt förhöjt stämningsläge då patienten upplever sig som frisk men där patientens beslutsförmåga börjar svikta. Sjukvårdspersonalen kan då frestas att ”för patientens eget bästa” försöka tvinga eller i varje fall påverka patienten att ta sin medicin emot patientens egentliga vilja. Medicinering skulle då kunna uppfattas som en konflikt mellan vårdens vilja att uppnå god hälsa och livskvalitet för patienten, enligt hälso- och sjukvårdslagen, och patientens rätt att enligt patientlagen få ge ett informerat samtycke till behandling.

Tryckt av Elanders Sverige AB, Mölnlycke, 2015.

Patientnytta, Bipolär sjukdom typ I

Effektmått	Åtgärd	Jämförelse	Resultat	Antal deltagare/studier	Vetenskapligt underlag ¹
SGA som tilläggsbehandling (+ litium eller valproat) (vid behandling 6–24 månader)					
Avbrott	Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol inte bättre än placebo	688/2	⊕⊕○○
Återfall alla	Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol bättre än placebo	688/2	⊕⊕⊕○
Återfall mani	Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol bättre än placebo	688/2	⊕⊕⊕○
Återfall depression	Aripiprazol	Placebo	Aripiprazol inte bättre än placebo	688/2	⊕⊕○○
Avbrott	Quetiapin	Placebo	Quetiapin bättre än placebo	1 326/2	⊕⊕○○
Återfall alla	Quetiapin	Placebo	Quetiapin bättre än placebo	1 326/2	⊕⊕⊕○
Återfall mani	Quetiapin	Placebo	Quetiapin bättre än placebo	1 326/2	⊕⊕⊕○
Återfall depression	Quetiapin	Placebo	Quetiapin bättre än placebo	1 326/2	⊕⊕⊕○
Avbrott	Ziprasidon	Placebo	Ziprasidon bättre än placebo	238/1	⊕⊕○○
Återfall alla	Ziprasidon	Placebo	Ziprasidon bättre än placebo	238/1	⊕⊕○○
SGA som monobehandling (vid behandling 12–24 månader)					
Avbrott	Quetiapin	Litium	Quetiapin bättre än litium	768/1	⊕⊕○○
Återfall alla	Quetiapin	Litium	Quetiapin bättre än litium	768/1	⊕⊕○○
Återfall depression	Quetiapin	Litium	Quetiapin bättre än litium	768/1	⊕⊕○○
Återfall depression	Olanzapin	Litium/Valproat	Olanzapin inte bättre än litium/valproat	682/2	⊕⊕○○

Otillräckligt vetenskapligt underlag

Bipolär sjukdom typ I

- Det föreligger otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av olanzapin och risperidon-depot som tilläggsbehandling till litium eller valproat vid underhållsbehandling av personer med bipolär sjukdom typ 1, mätt som avbrott och återfall.
- Det föreligger otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av olanzapin i jämförelse med litium och valproat hos personer med bipolär sjukdom typ 1, mätt som avbrott och återfall oberoende av polaritet och återfall i mani.
- Det föreligger otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av quetiapin i jämförelse med litium hos personer med bipolär sjukdom typ 1, mätt som återfall i mani.

Bipolär sjukdom typ II

- Det föreligger otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av SGA vid underhållsbehandling av bipolär sjukdom typ 2, då det saknas studier.

¹ Avdrag har i tillämpliga fall gjorts på grund av studiekvalitet, överensstämmelse eller precision (se GRADE tabell 1–3 i rapporten).

För sakkunniga och externa granskare, se fullständiga rapporten, www.sbu.se/201502

Innehåll

Problembeskrivning	3	Användning av metoden i Sverige.....	26
Frågor och avgränsningar.....	4	Identifierade kunskapsluckor.....	26
Målgrupp.....	4	Pågående studier	27
Beskrivning av metoden	4	Metodik för den systematiska	27
Relation till andra metoder	5	litteraturgenomgången	
Patientnytta.....	5	Bindningar och jäv.....	27
Biverkningar	15	Referenser	29
Kommentarer på studier och resultat	21	Bilaga 1. Inkluderade studier	32
Hälsoekonomiska aspekter.....	21	Bilaga 2. Metaanalyser.....	42
Etiska aspekter	25	Bilaga 3. Sökstrategier.....	50
Sjukvårdens struktur och organisation.....	26	Bilaga 4. Exkluderade studier	58

Problembeskrivning

Bipolär sjukdom kallas även manodepressiv sjukdom och är ett allvarligt och vanligt psykiskt lidande med en livstidsprevalens på 0,5–1,5 procent i befolkningen [1]. Sjukdomen kännetecknas av instabilt stämningsläge med perioder av mani (sjuklig upprymdhet), depression eller en blandning av dessa och däremellan symptomfria intervall. Tillståndet är lika vanligt bland kvinnor som bland män och den ärftliga sårbarheten för att insjukna är hög [2,3].

Sjukdomen kan delas upp i subtyperna bipolär sjukdom typ I och II. Enligt diagnossystemet DSM-IV räcker det för diagnosen bipolär sjukdom typ I att en person drabbats av minst en manisk episod. Enligt diagnossystemet ICD-10 krävs det också att individen drabbats av ytterligare en affektiv episod (depression, mani) för att diagnosen bipolär sjukdom typ I ska ställas. Bipolär typ 2 innebär att patienten haft en eller flera hypomanier (lättare form av mani), men aldrig mani. För denna diagnos kräver både DSM och ICD att patienten också haft minst en episod av egentlig depression.

De senaste årtiondena har det skett en utveckling i behandlingen men trots detta har personer med bipolär sjukdom fortfarande en översjuklighet och en överdödlighet. Detta beror på självmordsförsök och fullbordade självmord [4,5], men också på samsjuklighet mellan bipolär sjukdom och ångest samt missbruk [6]. Vid bipolär sjukdom är som regel kontinuerlig medicinering indicerat för att förhindra episoder av förändrad grundstämning och för att befrämja psykosocial funktion.

Att använda antipsykotiska läkemedel för att kupera akuta maniska skov är inget nytt [7], men i regel avslutas behandlingen efter det att tillståndet har stabiliserats. För att förebygga återfall behandlas patienten med litium, men även andra stämningsstabiliserare kan användas profylaktiskt (karbamazepin, valproat, gabapentin, lamotrigin och topiramat, vilka är läkemedel som normalt används vid epilepsi). Det är framför allt patienter med bipolär sjukdom typ I som får andra generationens antipsykotiska läkemedel profylaktiskt, medan patienter med bipolär typ II, där funktionsnedsättningen framför allt orsakad av depression, får antidepressiva läkemedel i stor utsträckning.

Idag används andra generationens antipsykotiska läkemedel (second generation antipsychotics, SGA)

Faktaruta 1 Definition av återfall.

Återfall definierades i de flesta studier enligt något av följande kriterier:

- YMRS >20 eller MADRS >20 vid två på varandra påföljande återbesök, eller vid sista besök innan avbrott.
- Avbrott från studien om avbrottet berodde på ett affektivt återfall.
- Sjukhusinläggning på grund av ett affektivt återfall.
- Insättning av annat läkemedel som inte ingår i studien (antipsykotika, stämningsstabiliserare, antidepressiva eller anxiolytiska läkemedel) för att motverka återfall.

Faktaruta 2 Definition av behandlingsavbrott.

- Avbrott på grund av ett affektivt återfall eller affektiv episod.
- Avbrott på grund av brist på effekt.
- Avbrott på grund av biverkningar.
- Uppfyllede inte längre inklusionskraven.
- Allvarlig brist på följsamhet.
- Felaktig randomisering.
- Bortfall "loss to follow-up".
- Återtag medgivande.
- Läkarens rekommendation.

vid behandling av mani, och blandepisoder, men också för behandling av svårare bipolära depressioner. Dessa läkemedel används allt mer under längre tid och i återfallsförebyggande syfte, som i monoterapi eller i kombination med litium eller annat stämningsstabiliserande läkemedel. Första generationens antipsykotiska läkemedel är behäftade med besvärliga biverkningar i form av extrapyramidala symtom, främst tardiv dyskinesi (ofrivilliga rörelsestörningar) och kognitiv begränsning.

Frågor och avgränsningar

Vilken behandlingseffekt och eventuella biverkningar har underhållsbehandling (minst 6 månader) med antipsykotiska läkemedel med eller utan tilläggsbehandling vid bipolär sjukdom?

I första hand ligger randomiserade kontrollerade studier (RCT) till grund för värderingen av evidensstyrkan, men även observationsstudier har beaktats.

Frågeställning enligt PICO-modellen:

- Population:* Barn, ungdomar och vuxna med bipolär sjukdom
- Intervention:* Antipsykotiska läkemedel, framför allt SGA.
Återfallsförebyggande underhållsbehandling (maintenance therapy) administrerad som, monoterapi eller tilläggsterapi (adjunctive therapy).
- Control:* Annan återfallsförebyggande underhållsbehandling med stämningsstabiliserare (litium eller antiepileptika), alternativt placebo tillsammans med tilläggsbehandling.

Outcome: Behandlingseffekt (förbättring/minskning av både maniska och depressiva episoder), mätt med standardiserade skattningsskalor), återfall, tid till återfall, självmord, självmordsförsök, biverkningar och livskvalitet.

Inklusion: Minst sex månaders behandling med antipsykotiska läkemedel.

Exklusion: Behandling av akut mani och patienter med annan psykiatrisk eller neurologisk samsjuklighet och till exempel drogberoende. Jämförelser med endast antidepressiva läkemedel. Behandling med SGA och tilläggsterapi med stämningsstabiliserande läkemedel.

Målgrupp

Litteraturgenomgången är begränsad till de studier som behandlar tillstånden bipolär sjukdom typ I, bipolär sjukdom typ II samt rapid cycling (snabba svängningar mellan maniska och depressiva symtom). Under den tid som arbetet pågått har det diagnostiska systemet DSM-IV övergått till DSM-V. Samtliga patienter som deltagit i de studier som är inkluderade i litteraturgenomgången är diagnostiserade enligt DSM-IV [8]. Därför ligger tonvikten i genomgången på detta system.

Beskrivning av metoden

Samtliga läkemedel på marknaden med en antipsykotisk effekt är kopplade till deras dopamin-D2-blockerande effekt. Under flera decennier användes just den dopaminerga blockaden som ett mått på ett preparats möjliga användning som ett antipsykotiskt läkemedel när läkemedelsindustrin skulle ta fram nya antipsykotika. Kopplat till dopaminblockaden är också framkallandet av extrapyramidala biverkningar (EPS), något som främst kännetecknar de äldre preparaten.

Antipsykotiska läkemedel kan indelas i första generationens antipsykotika (FGA) och andra generationens antipsykotika (SGA). Det är till viss del en konstlad indelning, då varken FGA eller SGA är några enhetliga grupper utan mera anger när preparaten introducerades på marknaden. Generellt kan man säga att FGA ger mer extrapyramidala biverkningar (motorikstörningar) medan vissa av SGA kännetecknas av metabola biverkningar och viktökning. Effektmässigt skiljer de sig också då flera av SGA-preparaten har bättre effekt på negativa symtom (t ex initiativlöshet och känslomässig avflackning) vid schizofreni och i

viss mån kan minska den kognitiva nedsättningen som i regel ses vid schizofreni.

Huvudindikationen för antipsykotiska läkemedel är som namnet anger olika former av psykoser, främst schizofreni. SGA introducerades i början av 1990-talet och tidigt 2000-tal och har alltmer tagit över marknaden från FGA främst vid underhållsbehandling av framför allt schizofreni, mycket beroende på en mer fördelaktig verkningsprofil och en högre grad av behandlingsfölsamhet. Det senare är av avgörande betydelse då behandlingen av en psykos ofta sträcker sig över många år och inte sällan är livslång.

Sedan början av 2000-talet har antipsykotiska läkemedel, främst SGA, även börjat användas vid bipolär sjukdom även om inte direkta psykotiska symtom föreligger. Under den senaste 10-årsperioden har ett stort antal kliniska prövningar genomförts där SGA har jämförts med antingen placebo, litium eller antiepileptika (valproat och lamotrigin) vid akut behandling.

Relation till andra metoder

Farmakologisk intervention har dominerat behandlingen vid bipolär sjukdom under flera decennier, främst av litium och antiepileptiska preparat men det är först de senaste 10–15 åren som behandling med antipsykotiska läkemedel har blivit alltmer vanligt förekommande vid sjukdomen.

Litium

Den antimaniska effekten av litium beskrevs redan 1949 av den australienske psykiatrikern Cade [9]. Den återfallspreventiva effekten av litium vid bipolär sjukdom resulterade i att amerikanska Food and Drug Administration (FDA) 1974 godkände litium som långtidsprofylax vid denna sjukdom. Studier har även visat att litium har en självmordsförebyggande effekt [10,11]. Idag är litium oftast förstahandsbehandling i stora delar av världen vid underhållsbehandling av bipolär sjukdom, typ I. Dock blir cirka 40 procent av patienterna inte hjälpta av litium (nonresponders) och det är mindre effektivt i de depressiva skoven [12]. Litium kan ge biverkningar i form av skakningar, diarré, ökad urinmängd, törst och viktuppgång samt förvärra psoriasis och akne hos predisponerade individer. Även påverkan på sköldkörteln är relativt vanligt.

Antiepileptika

Valproat används för behandling av epilepsi och är det antiepileptikum som fått störst användning vid bipolär sjukdom sedan dess effekt vid mani kunde

konstateras i en multicenterstudie av Bowden och medarbetare. 1994 [13]. Valproat används ofta hos patienter som inte svarar på litium, men har framför allt utnyttjats vid akut behandling av maniska och mixed states symtom [12,14]. Studier av valproat som underhållsbehandling för att förhindra återfall i mani eller depression är inte entydiga. I en stor dubbelblind studie med 372 patienter som hämtat sig från en manisk episod och som behandlades under ett år med antingen valproat, litium eller placebo, sågs ingen skillnad i återfall mellan valproat och placebo [15]. Vid underhållsbehandling används oftast valproat i kombinationsbehandling tillsammans med annat aktivt preparat. Den stora nackdelen med valproat är risken för teratogena (fosterskadande) effekter, varför kvinnor i fertil ålder inte bör behandlas med valproat [12,16]. Valproat kan även ge upphov till andra biverkningar såsom trötthet, magbiverkningar, darrningar och viktuppgång.

Lamotrigin har mest använts inom behandling av bipolär depression, både vid akuta faser samt som underhållsbehandling [14,17]. Lamotrigins roll som monoterapi vid bipolär sjukdom är inte helt klarlagd [14], men det visades i en systematisk översikt från 2009 att lamotrigin har god effekt vid depressiva skov [18]. Idag används lamotrigin i stor utsträckning som tilläggsbehandling (liksom valproat) till antingen litium eller antipsykotiska preparat. Lamotrigin kan utlösa överkänslighet i huden, så som hudutslag eller rodnad. Vilket kan utvecklas till en livshotande hudreaktion som inkluderar utbrett hudutslag med blåsor och flagnande hud, framför allt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom). Andra biverkningar som kan förekomma är yrsel, huvudvärk och magbiverkningar.

Patientnytta

I sökningen identifierades 16 artiklar, 15 RCT och en observationsstudie publicerade under åren 2003 till 2012. Studier för fem läkemedel identifierades; olanzapin, quetiapin, risperidon, aripiprazol samt ziprasidon, vilka beskriver underhållsbehandling mer än sex månader (26 till 104 veckor) jämfört med kontrollbehandling. Samtliga inkluderade studiers design beskrivs i Bilaga 1, Tabell 1. De inkluderade studierna bedömdes vara av medelhög kvalitet. I samtliga studier utom en [19] stabiliserades först patienterna med aktiv substans under en viss tid (4–26 veckor) efter en episod av mani, depression eller blandat tillstånd. I endast två studier återfinns patienter med diagnosen bipolär sjukdom typ II [20,21], övriga är studier på patienter med diagnosen bipolär sjukdom typ I.

Faktaruta 3 Substansnamn – handelsnamn.

Aripiprazol – Abilify
Olanzapin – Zyprexa
Quetiapin – Seroquel
Risperidon – Risperdal
Ziprasidon – Zeldox

Effektmått som extraherades och analyserades var behandlingsavbrott, totala antalet affektiva återfall samt maniska respektive depressiva återfall (Bilaga 1, Tabell 2). Sammanvägning av resultat har utförts med statistiska metoder (metaanalys) med avseende på vilken kontrollgrupp som använts, det vill säga placebo med tilläggsbehandling, stämningsstabiliserande läkemedel eller ren placebo. Originalstudierna rapporterar tid till återfall (hazard ratio, HR), medan i metaanalyserna sammanväger vi antalet patienter med återfall (risk ratio, RR).

Alla inkluderade studier redovisar stora behandlingsavbrott (discontinuation) (Bilaga 1, Tabell 2), men avbrott har använts som ett effektmått, som indirekt belyser preparatets användbarhet och en uppfattning om sannolikheten att kunna fullfölja behandlingen. Bortfallsanalyser har redovisats i de flesta studier och bortfall (loss to follow-up) utgör endast en mindre del.

De biverkningar som extraherades och analyserades var viktökning, tremor, akatisier, dagtrötthet samt insomni (Bilaga 1, Tabell 3).

I originalstudierna har skattningsskalorna Young Mania Rating Scale (YMRS) och Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) samt Clinical Global Impressions-Bipolar (CGI-BP) använts för att kunna identifiera interepisodiska affektiva svängningar och rapporteras i de fall de finns tillgängliga (Bilaga 1, Tabell 4). Skattningsskalorna ligger dock inte till grund för de evidensbaserade resultaten.

SGA som tilläggsbehandling

Beskrivning av de inkluderade studierna

Samtliga inkluderade studiers resultat återfinns i Bilaga 1, Tabell 1–3.

Aripiprazol

Två RCT-studier identifierades som studerat underhållsbehandling med aripiprazol [22,23].

I en studie av Carlson och medarbetare (2012) stabiliserades 351 patienter med bipolär sjukdom i 9–24 veckor med en kombination av aripiprazol och lamotrigin [22]. Därefter randomiserades patienterna till behandling med antingen aripiprazol och lamotrigin, eller placebo och lamotrigin, och följdes i 52 veckor. Man fann ingen statistiskt signifikant skillnad i återfall för aripiprazol och lamotrigin jämfört med placebo och lamotrigin, varken vid manisk eller depressiv typ. Vid beräkning av relativ risk (RR) påvisades däremot signifikanta skillnader för totala antalet affektiva återfall (RR 0,69, 95 % KI 0,49 till 0,98), dock inte för maniska eller depressiva återfall separat.

I studien av Marcus och medarbetare (2011) fick patienter med mani eller blandad episod och som under två veckor inte svarat tillfredsställande på enbart stämningsstabiliserande läkemedel, aripiprazol som tillägg till litium eller valproat [23]. De som sedan stabiliserades under 12 veckors behandling (n=337) randomiserades till fortsatt behandling under 52 veckor med antingen aripiprazol och litium eller valproat, eller till placebo med tillägg av litium eller valproat. De som behandlades med aripiprazol och tilläggsbehandling hade signifikant längre tid till återfall jämfört med placebo och tilläggsbehandling, dock endast avseende maniska återfall (hazard ratio (HR) 0,35, 95 % KI 0,15 till 0,83). Återfall i depression visade inga signifikanta skillnader.

Olanzapin

I en studie med 99 patienter jämfördes olanzapin med placebo. Litium eller valproat användes som tilläggsbehandling i båda grupperna [24]. I studien visades inga skillnader i återfall. Studien redovisade en stor andel avbrott, 67 procent i olanzapin respektive 90 procent i placebogrupperna.

Quetiapin

I en studie av Suppes och medarbetare (2009) randomiserades 623 patienter som behandlats med quetiapin samt litium eller valproat i minst 12 veckor till fortsatt behandling under två år med antingen quetiapin eller placebo och samtidig tilläggsbehandling av litium eller valproat [25]. De patienter som behandlades med quetiapin och litium eller valproat hade signifikant längre tid till affektivt återfall jämfört med placebo och litium eller valproat (HR 0,32, 95 % KI 0,24 till 0,42), både avseende maniska (HR 0,30, 95 % KI 0,18 till 0,49) som depressiva (HR 0,33, 95 % KI 0,23 till 0,48) återfall. Signifikanta skillnader sågs i samtliga av de tre skattningsskalorna YMRS, MADRS samt CGI till fördel för quetiapin.

I en liknande studie av Vieta och medarbetare (2008) randomiserades 706 patienter efter en stabiliseringsperiod på minst 12 veckor till fortsatt behandling under två år med antingen quetiapin och litium eller valproat eller placebo och litium eller valproat [26]. Endast patienter som var stabila i behandling med quetiapin och litium eller valproat randomiserades till den fortsatta fasen. De patienter som behandlades med quetiapin hade signifikant längre tid till affektivt återfall jämfört med placebogruppen (HR 0,28, 95 % KI 0,21 till 0,37), både avseende maniska (HR 0,20, 95 % KI 0,20 till 0,44) som depressiva (HR 0,26, 95 % KI 0,17 till 0,41) återfall. Signifikanta skillnader till fördel för quetiapin sågs i samtliga av de tre skattningsskalorna YMRS, MADRS samt CGI.

I en observationsstudie av Altamura och medarbetare (2008), följdes patienter med bipolär I (n=91) eller bipolär II (n=141) sjukdom under fyra års tid [27]. Patienterna fick monoterapi med antingen quetiapin, litium, valproat eller lamotrigin, eller en kombinationsterapi av quetiapin och litium eller quetiapin och valproat. Primärt utfallsmått i denna studie var den kumulativa andelen patienter som förblev fria från återfall, samt durationen av neutralt stämnings-tillstånd. Kombinationsbehandlingar med quetiapin och litium eller quetiapin och valproat var de behandlingar som gav bäst resultat, 80 respektive 78 procent förblev återfallsfria under uppföljningsperioden. Motsvarande resultat för patienter i monoterapi med quetiapin var 29 procent, litium 46 procent, valproat 33 procent och lamotrigin 42 procent.

Risperidon

Macfadden och medarbetare (2009) inkluderade patienter som hade haft minst fyra affektiva episoder under ett år och som krävt psykiatrisk intervention [21]. Efter en öppen stabiliseringsfas på 16 veckor ran-

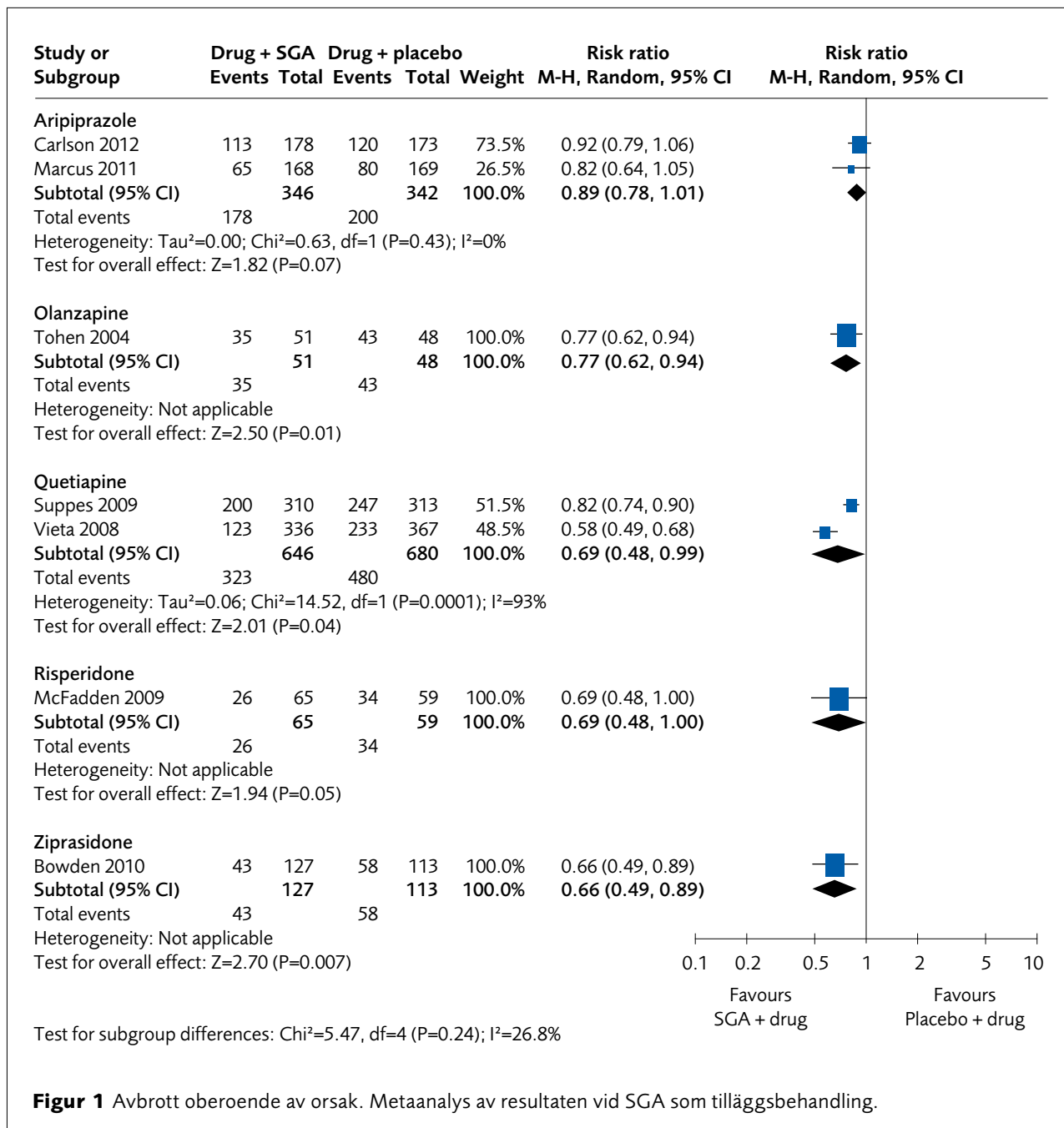
domiserades 124 patienter till risperidon och någon form av tilläggsbehandling (treatment as usual, dvs stämningsstabiliserare och/eller antidepressiva och anxiolytika) eller till placebo och tilläggsbehandling, och följdes i 52 veckor. Tid till återfall i affektiv episod var längre för behandling med risperidon jämfört med placebo ($p=0,01$) dock sågs inga skillnader i typ av affektiva episoder (maniska eller depressiva återfall). Vid mätning av skattningsskalor sågs gräns-signifikanta skillnader i YMRS och CGI ($p<0,05$).

Ziprasidon

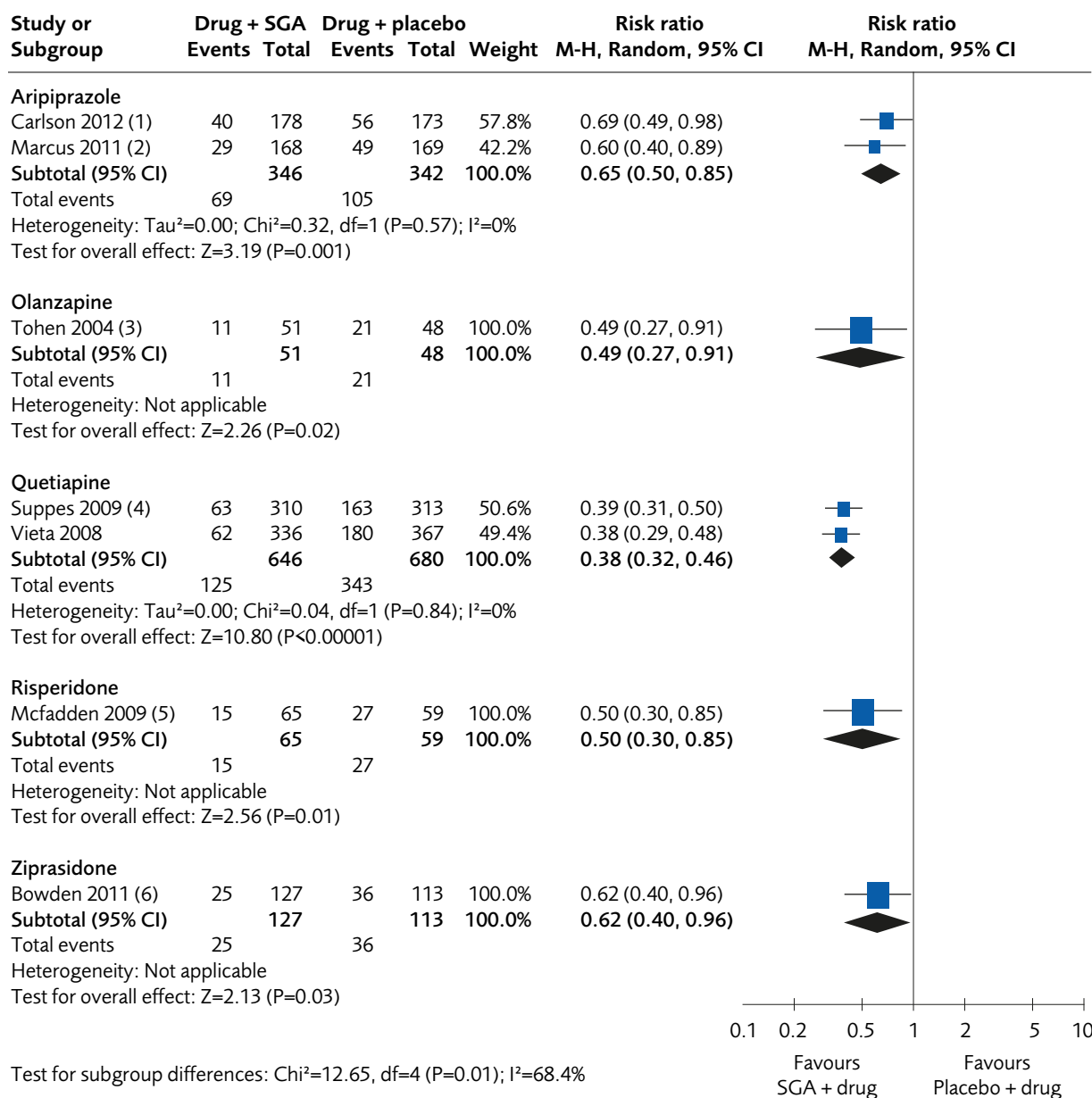
En RCT identifierades där ziprasidon jämfördes med placebo och samtidig tilläggsbehandling (litium eller valproat) under sex månader [28]. Efter en åtta veckors stabiliseringsperiod med ziprasidon och litium eller valproat randomiserades 240 patienter till behandling med ziprasidon eller placebo och samtliga tilläggsbehandlingar. Tiden till återfall i affektiv episod var signifikant längre hos de patienter som behandlades med ziprasidon jämfört med de som behandlades med placebo ($p=0,0104$), med signifikant längre tid till maniskt återfall ($p=0,0035$) men inte till depressivt återfall ($p=0,45$). Inga rådata rapporterades och därför kunde relativ risk för respektive återfallstyp inte beräknas, däremot sågs skillnader i totala antalet återfall (RR 0,6, 95 % KI 0,39 till 0,94). Endast resultat från MADRS angavs och där sågs inga signifikanta skillnader.

Metaanalyser

Metaanalyser av SGA som tilläggsbehandling utfördes på effektmåtten avbrott (discontinuation), återfall oberoende av orsak (relapse, all), återfall i mani (relapse, mania) samt återfall i depression (relapse, depression), se Figur 1–4. Dessa metaanalyser ligger till grund för de evidensbaserade resultaten.



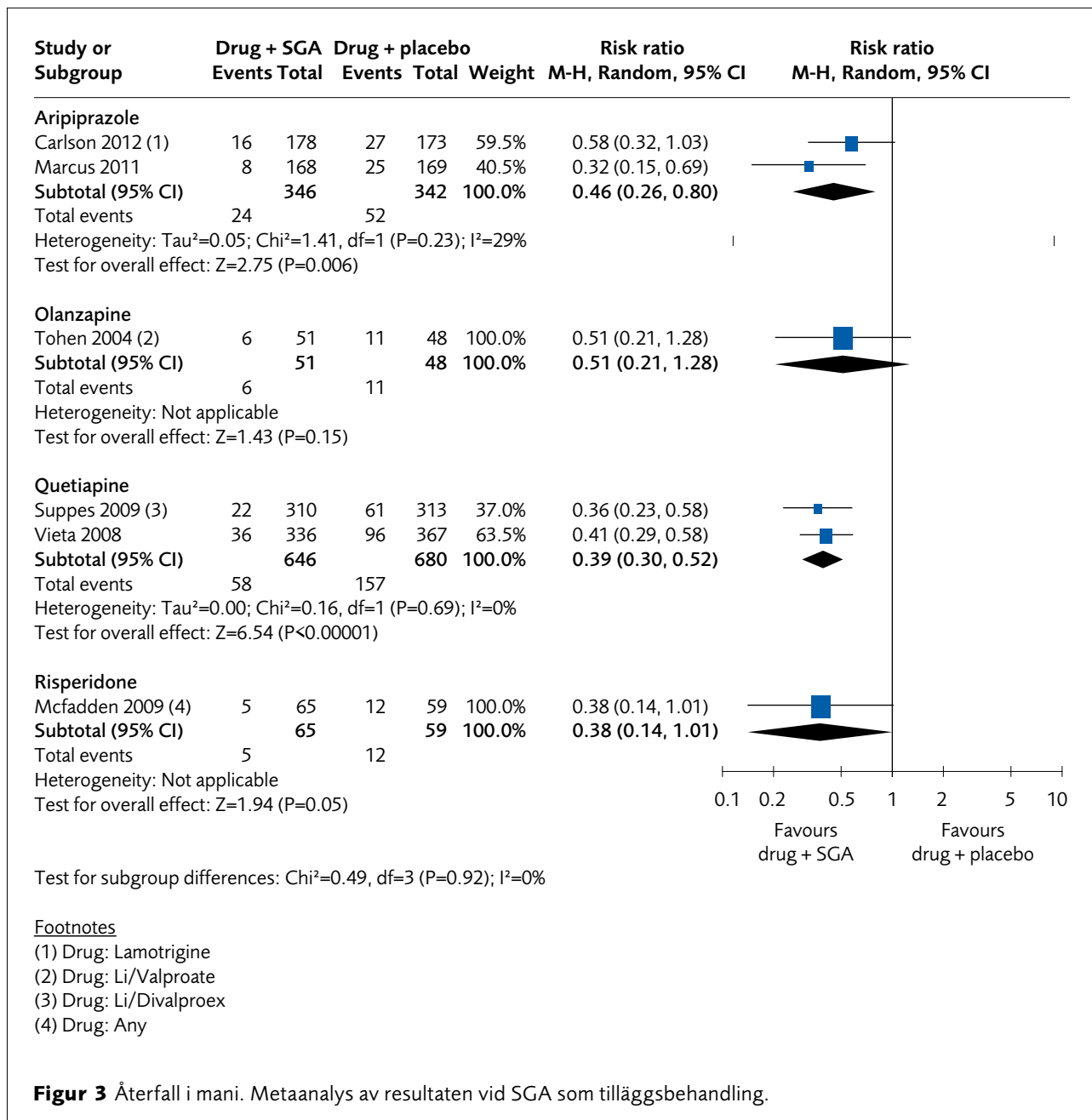
Figur 1 Avbrott oberoende av orsak. Metaanalys av resultaten vid SGA som tilläggsbehandling.

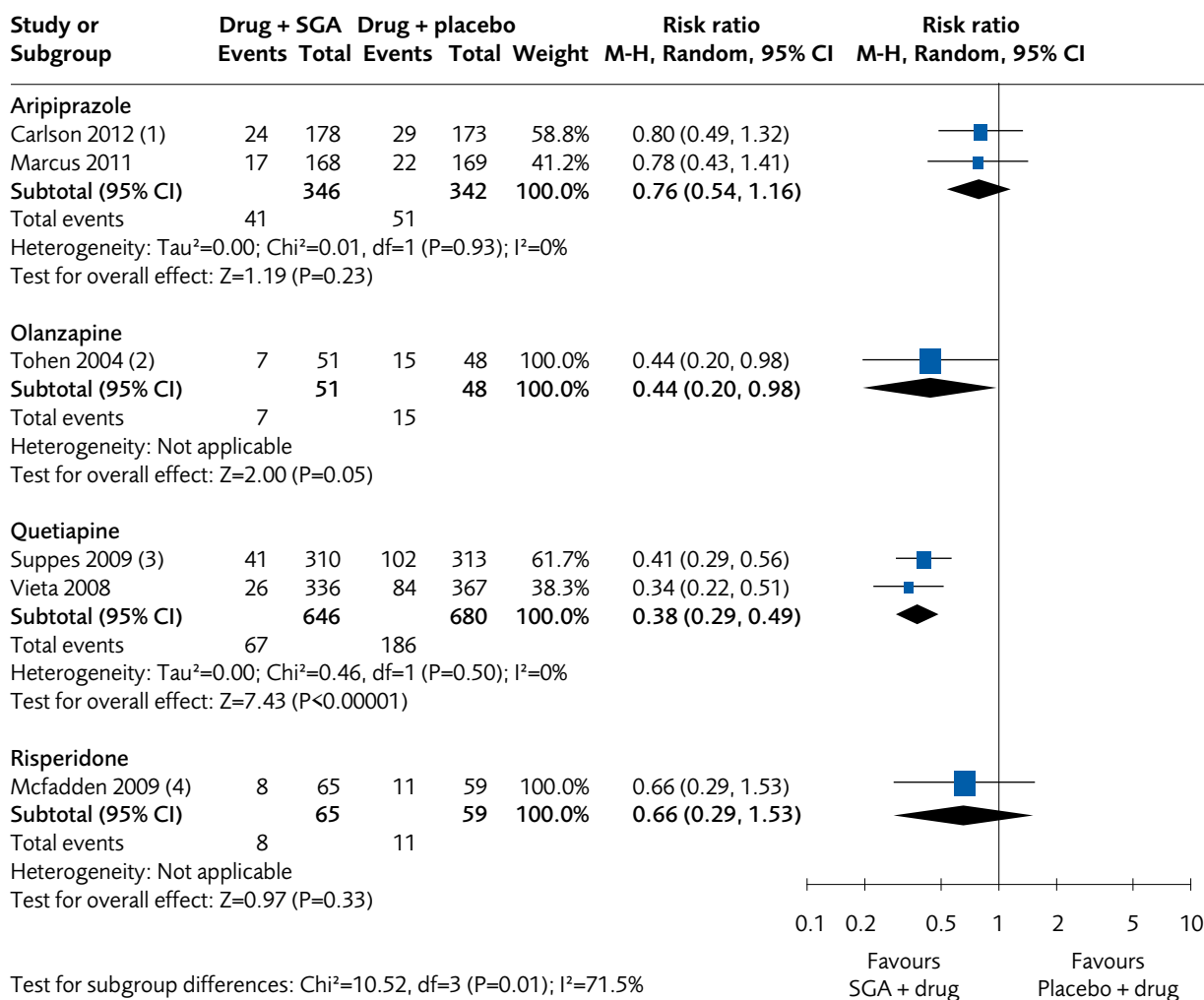


Footnotes

- (1) Drug: Lamotrigine
- (2) Drug: Li/Valproate
- (3) Drug: Li/Valproate
- (4) Drug: Li/Divalproex
- (5) Drug: Any
- (6) Drug: Li/Valproate

Figur 2 Återfall oberoende av polaritet. Metaanalys av resultaten vid SGA som tilläggsbehandling.





Footnotes

- (1) Drug: Lamotrigine
- (2) Drug: Li/Valproate
- (3) Drug: Li/Divalproex
- (4) Drug: Any

Figur 4 Återfall i depression. Metaanalys av resultaten vid SGA som tilläggsbehandling.

Table 1 GRADE table: SGA as add-on therapy.

Outcome	N studies [ref]	N patients	Follow-up (weeks, range)	Comparisons	Results RR (95% CI) HR (95% CI)	GRADE Quality of evidence	Comments
Aripiprazole							
Discontinuation, All cause	2 [22,23]	688	52	Ari + drug vs Pla + drug	RR 0.89 (0.78–1.01)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Imprecision (–1)
Relapse, Any	2 [22,23]	688	52	Ari + drug vs Pla + drug	RR 0.65 (0.50–0.85)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Manic	2 [22,23]	688	52	Ari + drug vs Pla + drug	RR 0.46 (0.26–0.80)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Depressive	2 [22,23]	688	52	Ari + drug vs Pla + drug	RR 0.76 (0.54–1.16)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Imprecision (–1)
Olanzapine							
Discontinuation, All cause	1 [24]	99	44 w	Ola + drug vs Pla + drug	RR 0.77 (0.62–0.94)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Any	1 [24]	99	44 w	Ola + drug vs Pla + drug	RR 0.49 (0.27–0.91)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Manic	1 [24]	99	44 w	Ola + drug vs Pla + drug	RR 0.51 (0.21–1.28)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Depressive	1 [24]	99	44 w	Ola + drug vs Pla + drug	RR 0.44 (0.20–0.98)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Quetiapine							
Discontinuation, All cause	2 [25,26]	1 326	104 w	Que + drug vs Pla + drug	RR 0.69 (0.48–0.99)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1)
Relapse, Any	2 [25,26]	1 326	104 w	Que + drug vs Pla + drug	RR 0.38 (0.32–0.46)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Manic	2 [25,26]	1 326	104 w	Que + drug vs Pla + drug	RR 0.39 (0.30–0.52)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Depressive	2 [25,26]	1 326	104 w	Que + drug vs Pla + drug	RR 0.38 (0.29–0.49)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Risperidone							
Discontinuation, All cause	1 [21]	124	52 w	Ris + drug vs Pla + drug	RR 0.69 (0.48–1.00)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Any	1 [21]	124	52 w	Ris + drug vs Pla + drug	RR 0.50 (0.30–0.85)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Manic	1 [21]	124	52 w	Ris + drug vs Pla + drug	RR 0.38 (0.14–1.01)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Depressive	1 [21]	124	52 w	Ris + drug vs Pla + drug	RR 0.66 (0.29–1.53)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Ziprasidone							
Discontinuation, All cause	1 [28]	238	26 w	Zip + drug vs Pla + drug	RR 0.66 (0.49–0.89)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–1)
Relapse, Any	1 [28]	238	26 w	Zip + drug vs Pla + drug	RR 0.62 (0.40–0.96)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–1)
Relapse, Manic	1 [28]	238	26 w	Zip + drug vs Pla + drug	Not estimable	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Depressive	1 [28]	238	26 w	Zip + drug vs Pla + drug	Not estimable	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)

* Drug: Lithium, Valproate, Lamotrigine, or Any.

Ari = Aripiprazole; Ola = Olanzapine; Pla = Placebo; Que = Quetiapine; Ris = Risperidone; RR = Risk ratio; Zip = Ziprasidone

Table 2 GRADE table: SGA compared to lithium/valproate.

Olanzapine							
Discontinuation, All cause	2 [19,29]	682	47–52 w	Ola vs Li/Dvx	RR 0.90 (0.69–1.17)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1) Imprecision (–1)
Relapse, Any	2 [19,29]	682	47–52 w	Ola vs Li/Dvx	RR 0.80 (0.63–1.03)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1) Imprecision (–1)
Relapse, Manic	2 [19,29]	682	47–52 w	Ola vs Li/Dvx	RR 0.67 (0.39–1.15)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1) Imprecision (–1)
Relapse, Depressive	2 [19,29]	682	47–52 w	Ola vs Li/Dvx	RR 1.44 (0.92–2.24)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Imprecision (–1)
Quetiapine							
Discontinuation, All cause	1 [30]	768	80 w	Que vs Li	RR 0.74 (0.63–0.87)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–1)
Relapse, Any	1 [30]	768	80 w	Que vs Li	HR 0.66 (0.49–0.88)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–1)
Relapse, Manic	1 [30]	768	80 w	Que vs Li	HR 0.78 (0.53–1.15)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Imprecision (–1) Indirectness (–1)
Relapse, Depressive	1 [30]	768	80 w	Que vs Li	HR 0.54 (0.35–0.84)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–1)

Dvx = Divalproex; **HR** = Hazard ratio; **LAI** = Long-acting injectable; **Li** = Lithium; **Ola** = Olanzapine; **Que** = Quetiapine; **RR** = Risk ratio; **Val** = Valproate; **Zip** = Ziprasidone

SGA jämfört med litium eller valproat

Beskrivning av de inkluderade studierna

Samtliga inkluderade studiers resultat återfinns i Bilaga 1, Tabell 1–3.

Olanzapin

Två monoterapi studier identifierades i vilka forskarna studerat olanzapin som underhållsbehandling, båda av Tohen och medförfattare [19,29]. I studien av Tohen 2003 jämfördes olanzapin med valproat och är den enda studien som börjar med ostabiliserade patienter vid randomisering [19]. I studien redovisades behandlingsavbrott i båda grupper på 84 till 85 procent i en grupp med 251 randomiserade patienter, men påvisade inga signifikanta skillnader i återfall. Skattningsskalorna YMRS och CGI-BP visade små men gränssignifikanta skillnader mellan grupperna till fördel för olanzapin.

I studien från 2005 jämfördes olanzapin med litium som monoterapi, där patienterna först stabiliserats under en öppen fas i 6–12 veckor [29]. I studien visa-

des färre avbrott och signifikant färre maniska återfall i olanzapin gruppen, men inte färre depressiva återfall.

Quetiapin

Weisler och medarbetare (2011) jämförde quetiapin med placebo eller litium som monoterapi under två år [30]. Efter att ha stabiliserats med quetiapin under 4–24 veckor randomiserades 1 172 patienter till tre grupper med antingen quetiapin, litium eller placebo. Endast de patienter som svarat på behandling med quetiapin i akut manisk, depressiv eller mixed fas randomiserades till den fortsatta studien. Efter 80 veckor gjordes en interimanalys vars resultat användes enligt last observation carried forward (LOCF) till 104 veckor. Denna analys visade att tid till återfall var signifikant längre för quetiapin jämfört med placebo (HR 0,29, 95 % KI 0,23 till 0,38), både avseende maniska (HR 0,29, 95 % KI 0,21 till 0,40) som depressiva återfall (HR 0,30, 95 % KI 0,20 till 0,44). Behandling med quetiapin jämfört med litium visade också signifikant längre tid till affektivt återfall (HR 0,66, 95 % KI 0,49 till 0,88), dock inte signifikant i maniskt återfall men däremot signifikant

Table 3 GRADE table: SGA compared to placebo.

Outcome	N studies [ref]	N patients	Follow-up (weeks, range)	Comparisons	Results RR (95% CI) HR (95% CI)	GRADE Quality of evidence	Comments
Aripiprazole							
Discontinuation, All cause	1 [31]	161	26 w	Ari vs Pla	RR 0.75 (0.58–0.99)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Any	1 [31]	161	26 w	Ari vs Pla	RR 0.56 (0.35–0.89)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Manic	1 [31]	161	26 w	Ari vs Pla	RR 0.34 (0.14–0.81)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Relapse, Depressive	1 [31]	161	26 w	Ari vs Pla	RR 0.88 (0.39–2.01)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Indirectness (–2)
Olanzapine							
Discontinuation, All cause	2 [33,34]	628	48–78 w	Ola vs Pla	RR 0.70 (0.44–1.11)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1) Imprecision (–1)
Relapse, Any	2 [33,34]	628	48–78 w	Ola vs Pla	RR 0.52 (0.38–0.71)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Manic	2 [33,34]	628	48–78 w	Ola vs Pla	RR 0.37 (0.27–0.51)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Depressive	2 [33,34]	628	48–78 w	Ola vs Pla	RR 0.73 (0.55–0.96)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Quetiapine							
Discontinuation, All cause	2 [20,30]	1 393	26–80 w	Que vs Pla	RR 0.72 (0.38–1.37)	⊕○○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1) Imprecision (–1)
Relapse, Any	2 [20,30]	1 393	26–80 w	Que vs Pla	HR 0.37 (0.30–0.45)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Manic	2 [20,30]	1 393	26–80 w	Que vs Pla	HR 0.38 (0.29–0.50)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Inconsistency (–1)
Relapse, Depressive	2 [20,30]	1 393	26–80 w	Que vs Pla	HR 0.37 (0.30–0.48)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Risperidone							
Discontinuation, All cause	2 [33,35]	570	78–104 w	Ris vs Pla	RR 0.75 (0.61–0.92)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Any	2 [33,35]	570	78–104 w	Ris vs Pla	RR 0.61 (0.47–0.80)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Manic	2 [33,35]	570	78–104 w	Ris vs Pla	RR 0.42 (0.28–0.62)	⊕⊕⊕○	Risk of bias (–1)
Relapse, Depressive	2 [33,35]	570	78–104 w	Ris vs Pla	RR 1.21 (0.81–1.80)	⊕⊕○○	Risk of bias (–1) Imprecision (–1)

* Drug: Lithium, Valproate, Lamotrigine, or Any.

Ari = Aripiprazole; HR = Hazard ratio; LAI = Long-acting injectable; Ola = Olanzapine; Pla = Placebo; Que = Quetiapine; Ris = Risperidone LAI; RR = Risk ratio; Zip = Ziprasidone

i depressivt återfall (HR 0,54, 95 % KI 0,35 till 0,84) efter 80 veckor.

Metaanalyser

Metaanalyser av SGA jämfört med litium eller valproat utfördes på effektmått av brott (discontinuation), återfall oberoende av orsak (relapse, all), återfall i mani (relapse, mania) samt återfall i depression (relapse, depression), se Bilaga 2. Dessa metaanalyser ligger till grund för de evidensbaserade resultaten.

SGA jämfört med placebo

Beskrivning av de inkluderade studierna

Samtliga inkluderade studiers resultat återfinns i Bilaga 1, Tabell 1–3.

Aripiprazol

Aripiprazol jämfördes med placebo utan tilläggsbehandling och resultat publicerades efter 26 respektive 100 veckor på samma patientgrupp [31,32]. Dock exkluderades Keck och medarbetare 2007 [32] på grund av för lågt antal patienter som fullföljde studien (endast 9 procent i aripiprazolgruppen, respektive 6 procent i placebogruppen, fullföljde studien till 100 veckor) [32]. I Keck och medarbetare 2006 följdes 161 patienter som efter en stabiliseringsfas behandlades med aripiprazol eller placebo, utan tilläggsbehandling. Efter 26 veckor hade gruppen med aripiprazol signifikant längre tid till återfall samt färre återfall, i maniska men inte i depressiva återfall. YMRS och CGI visade gränssignifikanta skillnader efter 26 veckor, men inga skillnader i MADRS.

Olanzapin

I en studie av Vieta och medarbetare randomiserades 398 patienter till behandling med antingen risperidoninjektioner (n=132), placeboinjektioner (n=135) eller oralt olanzapin (n=131) efter en stabiliseringsperiod på 12 veckor [33]. Tid till återfall var signifikant längre för affektivt återfall och återfall i mani, inga signifikanta skillnader sågs för återfall i depression mellan risperidon och placebo.

I en studie av Tohen och medarbetare jämfördes olanzapin med placebo utan tilläggsbehandling, där patienterna först stabiliserats under öppen fas med olanzapin i 6–12 veckor [34]. Färre maniska återfall och färre depressiva återfall visades i olanzapingruppen.

Quetiapin

I studien av Young och medarbetare 2014 randomiserades 585 personer till behandling med quetiapin eller placebo efter initial stabilisering under 8 veckor

[20]. Patienter stabila vid dag 57 behandlades därefter med antingen quetiapin eller placebo under 26 till 52 veckor då studien avslutades. De patienter som behandlades med quetiapin hade signifikant lägre risk för affektivt återfall jämfört med placebo (HR 0,51, 95 % KI 0,38 till 0,69). Quetiapin visade även signifikant lägre risk för depressiva återfall (HR 0,43, 95 % KI 0,30 till 0,62) däremot sågs ingen signifikant skillnad avseende återfall i mani.

Risperidon

Quiroz och medarbetare 2010 jämförde risperidoninjektioner (n=154) med placeboinjektioner (n=149) efter en öppen stabiliseringsfas med monoterapi hos patienter som haft en mani vid indextillfället [35]. Inga patienter med initial depressiv episod inkluderades. Tid till återfall i en affektiv episod var signifikant längre i risperidongruppen jämfört med placebo (HR 0,40, 95 % KI 0,29 till 0,59). Tid till maniskt återfall var signifikant längre (HR 0,25, 95 % KI 0,15 till 0,41) men inte för depressivt återfall. Risperidon var signifikant bättre än placebo mätt med de samtliga tre skattningsskalorna YMRS, MADRS och CGI.

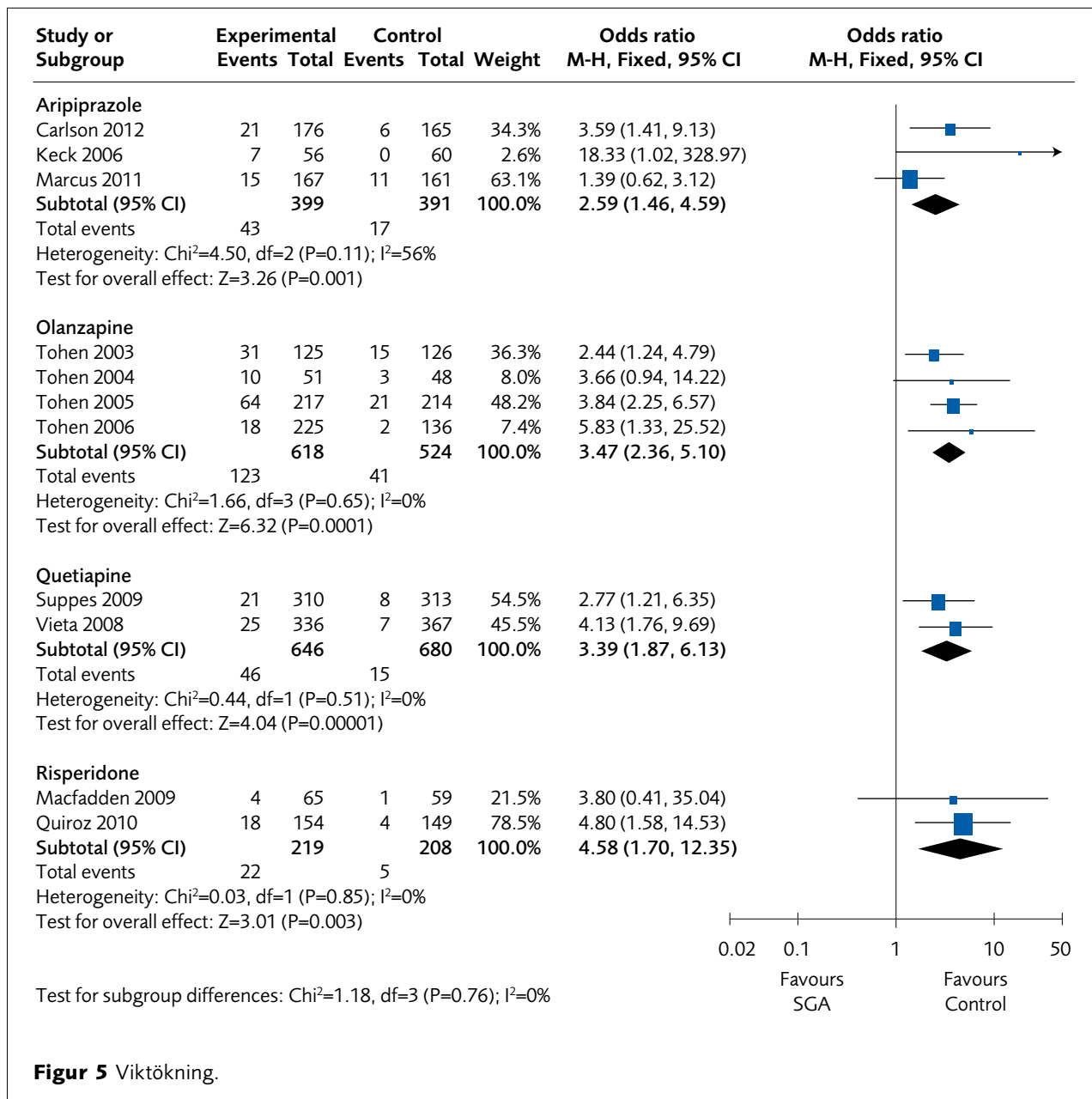
I en studie av Vieta och medarbetare 2012 randomiserades 398 patienter till behandling med antingen risperidoninjektioner (n=132), placeboinjektioner (n=135) eller oralt olanzapin (n=131) efter en stabiliseringsperiod på 12 veckor [33]. Tid till återfall var signifikant längre för affektivt återfall och återfall i mani, inga signifikanta skillnader sågs för återfall i depression mellan risperidon och placebo.

Metaanalyser

Metaanalyser av SGA jämfört med placebo utfördes på effektmått av brott (discontinuation), återfall oberoende av orsak (relapse, all), återfall i mani (relapse, mania) samt återfall i depression (relapse, depression), se Bilaga 2. Dessa metaanalyser ligger till grund för de evidensbaserade resultaten.

Biverkningar

I flertalet studier har viss samtidig behandling av läkemedelsbiverkningar tillåtits, till exempel lorazepam mot ångest, antikolinergika mot extrapyramidala symtom, samt smärtstillande och i viss utsträckning även sömnmedel. SBU utvärderade biverkningarna viktuppgång, skakningar, krypningar i benen, dagtrötthet samt sömnlöshet i förhållande till jämförelsebehandlingar det vill säga SGA som tilläggsbehandling till stämningsstabiliserande läkemedel samt som monoterapi jämfört med stämningsstabiliserande läkemedel respektive placebo (Bilaga 1, Tabell 3).



Figur 5 Viktökning.

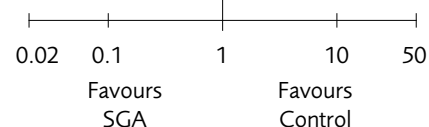
Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
Aripiprazole							
Carlson 2012	5	176	2	165	69.6%	2.38 (0.46, 12.46)	
Keck 2006	7	77	1	83	30.4%	8.20 (0.98, 68.28)	
Subtotal (95% CI)		253		248	100.0%	4.15 (1.17, 14.77)	
Total events	12		3				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2=0.83$, $\text{df}=1$ ($P=0.36$); $I^2=0\%$							
Test for overall effect: $Z=2.20$ ($P=0.03$)							
Olanzapine							
Tohen 2003	15	125	14	126	77.5%	1.09 (0.50, 2.37)	
Tohen 2004	7	51	4	48	22.5%	1.75 (0.48, 6.41)	
Subtotal (95% CI)		176		174	100.0%	1.24 (0.64, 2.40)	
Total events	22		18				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2=0.38$, $\text{df}=1$ ($P=0.54$); $I^2=0\%$							
Test for overall effect: $Z=0.63$ ($P=0.53$)							
Quetiapine							
Suppes 2009	27	310	26	313	30.9%	1.05 (0.60, 1.85)	
Vieta 2008	17	336	17	367	20.2%	1.10 (0.55, 2.19)	
Weisler 2011 (1)	12	404	31	418	38.7%	0.38 (0.19, 0.76)	
Weisler 2011 (2)	12	404	8	404	10.2%	1.52 (0.61, 3.75)	
Subtotal (95% CI)		1 454		1 502	100.0%	0.85 (0.61, 1.18)	
Total events	68		82				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2=7.94$, $\text{df}=3$ ($P=0.05$); $I^2=62\%$							
Test for overall effect: $Z=0.97$ ($P=0.33$)							
Risperidone							
Macfadden 2009	16	65	6	59	61.6%	2.88 (1.04, 7.96)	
Quiroz 2010	5	154	3	149	38.4%	1.63 (0.38, 6.96)	
Subtotal (95% CI)		219		208	100.0%	2.40 (1.05, 5.50)	
Total events	21		9				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2=0.40$, $\text{df}=1$ ($P=0.53$); $I^2=0\%$							
Test for overall effect: $Z=2.08$ ($P=0.04$)							
Ziprasidone							
Bowden 2010	8	127	4	112	100.0%	1.82 (0.53, 6.20)	
Subtotal (95% CI)		127		112	100.0%	1.82 (0.53, 6.20)	
Total events	8		4				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: $Z=0.95$ ($P=0.34$)							

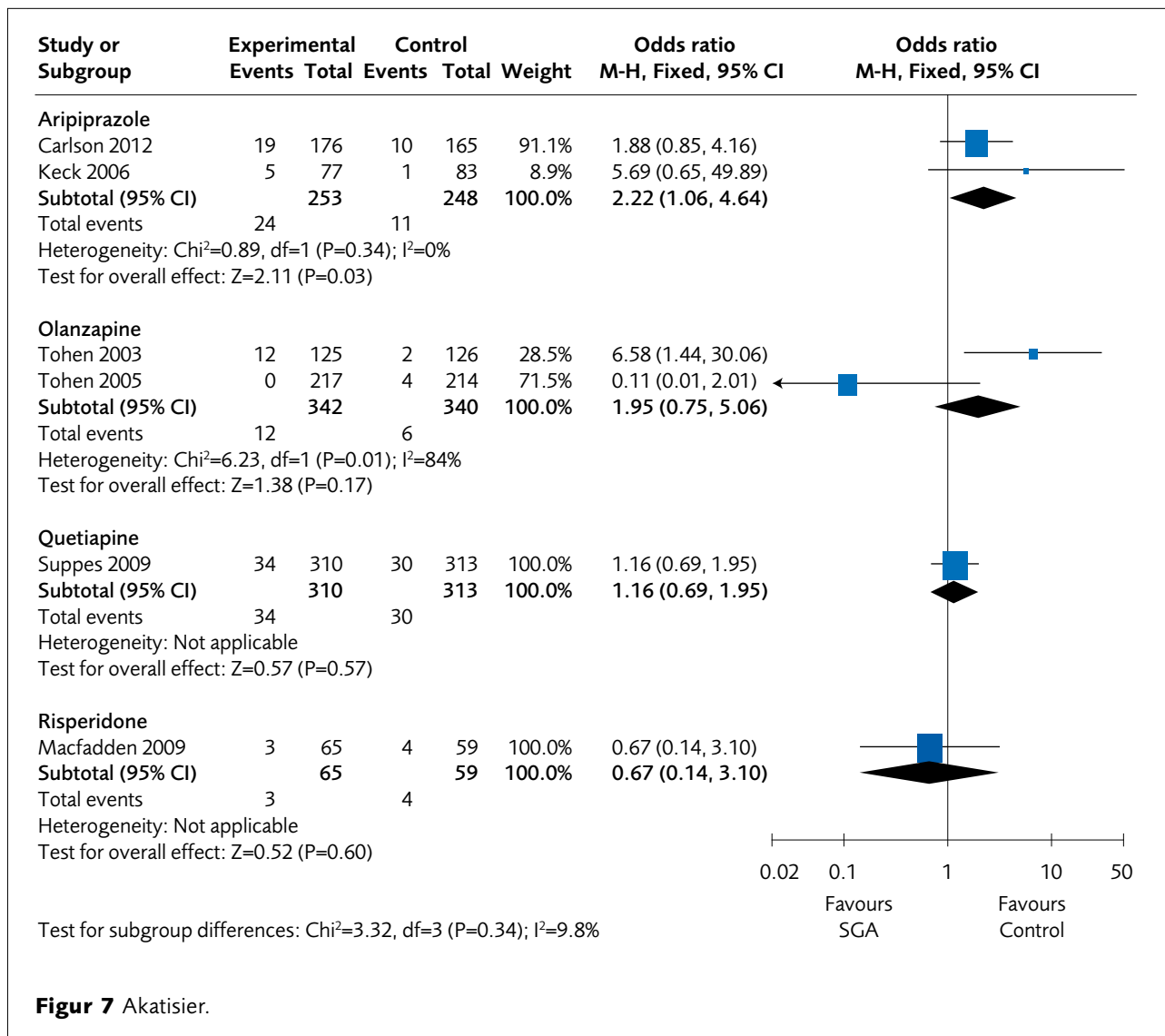
Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2=10.73$, $\text{df}=4$ ($P=0.03$); $I^2=62.7\%$

Footnotes

- (1) Oue vs Lithium
(2) Oue vs Placebo

Figur 6 Tremor.





Figur 7 Akatisier.

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
Aripiprazole							
Keck 2006	4	77	6	83	100.0%	0.70 (0.19, 2.59)	
Subtotal (95% CI)		77		83	100.0%	0.70 (0.19, 2.59)	
Total events	4		6				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z=0.53 (P=0.60)							
Olanzapine							
Tohen 2003	58	125	31	126	72.7%	2.65 (1.55, 4.54)	
Tohen 2004	10	51	4	48	14.5%	2.68 (0.78, 9.23)	
Tohen 2005	6	217	0	214	2.1%	13.18 (0.74, 235.51)	
Tohen 2006 (1)	6	225	2	136	10.7%	1.84 (0.37, 9.23)	
Subtotal (95% CI)		618		524	100.0%	2.80 (1.76, 4.43)	
Total events	80		37				
Heterogeneity: Chi ² =1.41, df=3 (P=0.70); I ² =0%							
Test for overall effect: Z=4.37 (P=0.0001)							
Quetiapine							
Suppes 2009	22	310	3	313	7.7%	7.89 (2.34, 26.65)	
Vieta 2008	19	336	8	367	20.1%	2.69 (1.16, 6.23)	
Weisler 2011 (2)	27	404	11	418	28.1%	2.65 (1.30, 5.42)	
Weisler 2011 (3)	27	404	17	404	44.1%	1.63 (0.87, 3.04)	
Subtotal (95% CI)		1 454		1 502	100.0%	2.61 (1.79, 3.82)	
Total events	95		39				
Heterogeneity: Chi ² =5.38, df=3 (P=0.15); I ² =44%							
Test for overall effect: Z=4.95 (P=0.00001)							
Risperidone							
Macfadden 2009	4	65	0	59	100.0%	8.71 (0.46, 165.27)	
Subtotal (95% CI)		65		59	100.0%	8.71 (0.46, 165.27)	
Total events	4		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z=1.44 (P=0.15)							

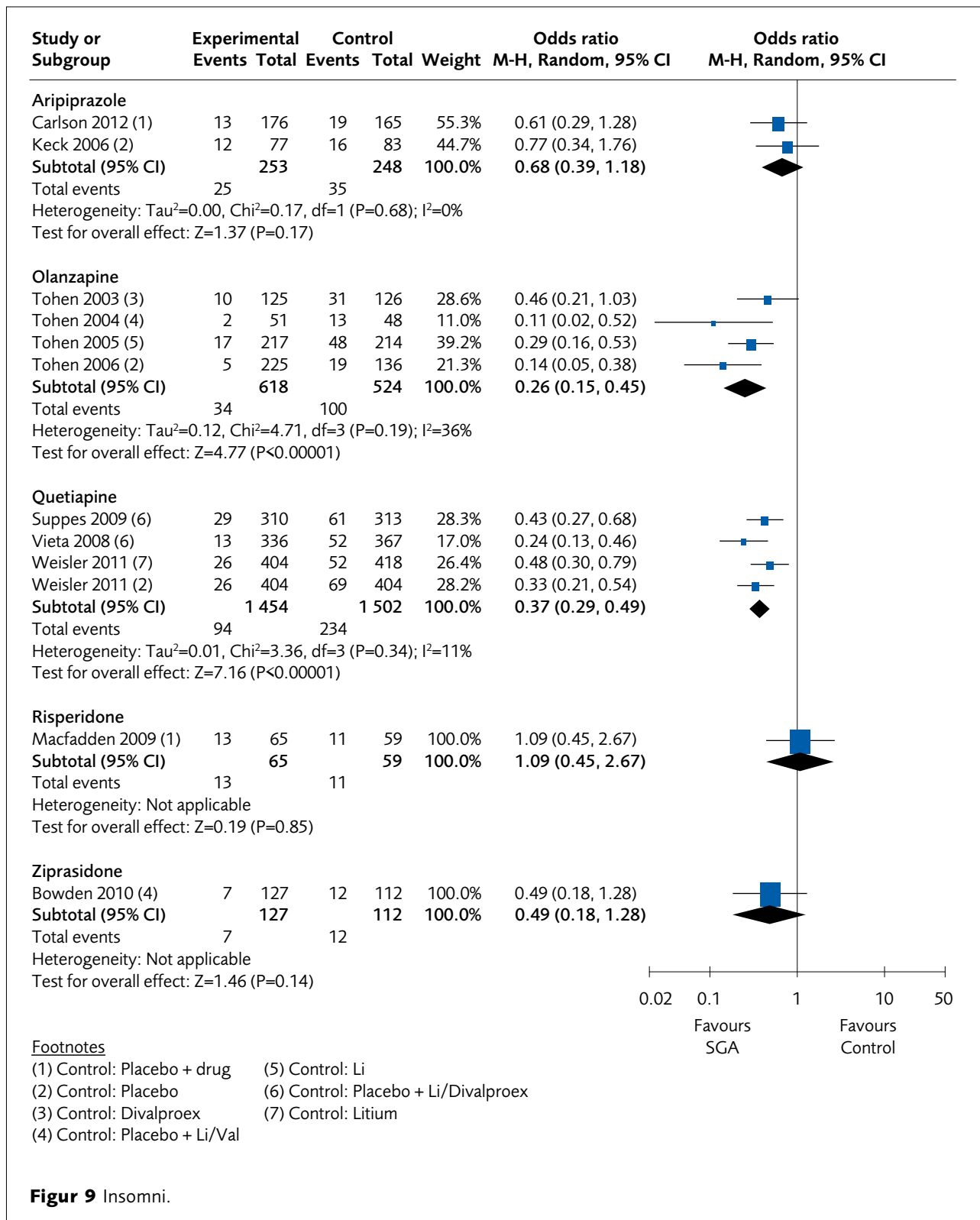


Test for subgroup differences: Chi²=4.58, df=3 (P=0.21); I²=34.5%

Footnotes

- (1) Calculated data
- (2) Que vs Litium
- (3) Que vs Placebo

Figur 8 Dagtrötthet och sedering.



Figur 9 Insomni.

Viktuppgång redovisas för samtliga andra generationens antipsykotika, och definierades i alla inkluderade studier som ≥ 7 procents ökning från baslinjevärdet. Storleken på viktförändringen rapporterades i alla utom en av studierna [33]. De flesta studierna redovisade viktförändring för den randomiserade fasen och den genomsnittliga ökningen varierade från omkring 0,5 till 3 kg. Två studier rapporterade även viktförändringar under stabiliseringsfaserna [26,34]. Därutöver rapporteras oftast även effekt på blodfetter och glukos men dessa har inte ingått i utvärderingen.

För övriga biverkningar redovisades att aripiprazol och risperidon gav mer tremor (skakningar) än jämförelsebehandlingar. Aripiprazol gav även mer akatisier (krypningar i benen). Olanzapin och quetiapin gav mer sedation och dagtrötthet men mindre insomni (sömnlöshet). Inga signifikanta skillnader sågs vid behandling med övriga antipsykotika jämfört med kontrollgrupp.

Kommentarer på studier och resultat

Denna litteraturöversikt har haft för avsikt att undersöka vilken effekt underhållsbehandling med andra generationens antipsykotika (SGA) har vid bipolär sjukdom. Eftersom sjukdomen inte går att bota utan endast symtomlindra är behandlingstiderna i den kliniska vardagen långa, ibland livslånga. Studierna som ligger till grund för den aktuella genomgången är dock tidsmässigt inte längre än från sex månader upp till två år. Sett ur ett livstidsperspektiv är detta inte långt men det finns i dagsläget inte några längre studier att tillgå. Av det skälet går det endast att uttala sig om behandlingseffekt på kort sikt. Det finns begränsat stöd för att underhållsbehandling med aripiprazol, quetiapin och ziprasidon som tilläggsbehandling till stämningsstabiliserande läkemedel minskar risken för återfall i bipolär sjukdom typ I. Däremot saknas det i flera fall direkt jämförande studier mellan olika SGA och litium eller andra stämningsstabiliserande läkemedel. Vad beträffar underhållsbehandling av bipolär sjukdom typ II saknas det studier för att kunna göra en bedömning.

I alla utom en av de inkluderade RCT studierna har endast de patienter som behandlats med det aktuella preparatet under en längre stabiliseringsfas, upp till ett halvt år, gått vidare i studien och blivit randomiserade till aktiv substans eller inte. Det finns därför skäl att misstänka att dessa patienter är de som svarar bra på preparatet och således kan förväntas svara bra även under randomiseringsfasen av studien. Detta kan då ses som ett urval och anrikning under selek-

tionsfasen och att patienterna är stabiliserade på det preparat som ska undersökas då de randomiseras. Trots att studiedeltagarna stabiliserats på de aktuella preparaten redovisar flertalet ingående studier stora behandlingsavbrott.

Studierna har redovisat olika typer av biverkningar vid behandling med antipsykotika. Studierna har i samtliga fall rapporterat viktuppgång, skakningar, krypningar i benen, dagtrötthet samt sömnlöshet. Samtliga SGA ger en viktuppgång, vilket i studierna definierades som ≥ 7 procents ökning från baslinjevärdet. De flesta studierna har redovisat viktförändring för den randomiserade fasen. Däremot är det få av studierna som rapporterat viktförändringar under stabiliseringsfaserna trots att viktökning ofta börjar ganska tidigt efter insättning av dessa läkemedel. I de fall det rapporterats rör det sig om viktökningar från 0,5 till 3 kg. Rapportering av effekt på blodfetter och glukos har redovisats i några studier, men det mesta dataunderlaget avseende metabola störningar vid behandling med SGA kan härledas från studier på personer med schizofreni [36].

Vi identifierade inga randomiserade kontrollerade studier för användning av klopazapin vid underhållsbehandling av bipolär sjukdom. Det finns några mindre observationsstudier, flertalet publicerade under 1990-talet, där klopazapin antingen getts som monoterapi eller som tilläggsbehandling till annan stämningsstabiliserande medicinering åt en selekterad grupp svårt sjuka patienter som inte uppnått symptomreduktion på sedvanlig behandling med litium, antiepileptika eller andra antipsykotiska läkemedel (så kallade terapirefraktära patienter).

Trots avsaknad av randomiserade kontrollerade studier finns visst underlag för att klopazapin har en återfallspreventiv effekt vid behandling av patienter med bipolär sjukdom som inte svarar på sedvanlig behandling med klassiska stämningsstabiliserande- eller antipsykotiska läkemedel [37].

Hälsoekonomiska aspekter

Om behandling med olika SGA kan ses som kostnadseffektivt jämfört, eller i kombination, med stämningsstabiliserande läkemedel beror till stor del på hur effektiva läkemedlen är när det gäller att minska antalet maniska och depressiva återfall. Färre återfall förknippas med bättre livskvalitet, ökad överlevnad och minskade samhällskostnader. Kostnadseffektiviteten påverkas emellertid även av förekomsten av eventuella biverkningar och läkemedlens pris.

I nedanstående avsnitt presenteras svenska årskostnader för de olika behandlingsalternativen. För att hitta studier som analyserat hur de olika läkemedlen påverkar kostnader såväl som effekter genomfördes även en sökning efter hälsoekonomiska utvärderingar av behandling med SGA som tillägg eller monoterapi. För att diskutera hälsoekonomiska aspekter utifrån ett svenskt perspektiv presenteras slutligen några räkneexempel på kostnaderna för behandling och återfall för behandling med quetiapin och aripiprazol. För en närmare presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i detta kapitel hänvisas till SBU:s handbok i utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården, Kapitel 11, se www.sbu.se/metodbok.

Läkemedelskostnader för SGA och stämningsstabiliserande läkemedel

Årskostnaderna för läkemedelsbehandling med SGA varierar mellan 700 och 16 200 kronor per patient (Tabell 4). Variationen i behandlingarkostnad förklaras till stor del av att patenten har gått ut för flera av

Tabell 4 Årskostnad för behandling med andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) eller stämningsstabiliserande läkemedel.

Substans (dos per dag)	AUP per tablett (kr)	AUP per dygnsdos (kr)	Årskostnad (kr)
SGA			
Quetiapin (2 x 300 mg)	1,00	2,00	730
Risperidon (2 x 2 mg)	1,20	2,40	876
Olanzapin (1 x 15 mg)	2,61	2,61	953
Ziprasidon (2 x 80 mg)	4,15	8,30	3 030
Quetiapin XR (1 x 400 mg)	41,62	41,62	15 118
Aripiprazol (1 x 15 mg)*	44,38	44,38	16 199
Stämningsstabiliserande läkemedel			
Valproat (4 x 300 mg)	1,12	4,48	1 635
Litium (4 x 42 mg)	1,21	4,84	1 767
Lamotrigin (1 x 200 mg)	5,22	5,22	1 905

(Apotekens utförsäljningspris, AUP, i svenska kronor år 2015).
Källa: Tandvård- och läkemedelsförmånsverkets prisdatabas 2015-02-11.

*Patentet på aripiprazol (Abilify) gick ut under hösten år 2014 men inga generiska alternativ fanns ännu på marknaden vid tabellens sammanställning.

läkemedlen. De stämningsstabiliserande läkemedlen ligger istället på en årskostnad mellan 1 600 och drygt 1 900 kronor. I nedanstående kostnadsberäkning har SBU i de fall det finns generiska produkter på marknaden valt att presentera kostnaden för den billigaste produkten inom varje SGA-grupp. För de SGA vars patent har gått ut, är behandlingarkostnaderna något lägre än för de stämningsstabiliserande läkemedlen. Utöver läkemedelskostnaderna tillkommer ett antal läkarbesök för att kontrollera behandlingen. Då dessa antas vara lika många vid behandling med SGA och behandling med stämningsstabiliserande läkemedel är dessa exkluderade i nedanstående beräkning.

Hälsoekonomisk litteraturöversikt

Sökningen efter hälsoekonomisk litteratur identifierade 314 studier (se Figur 12). Studiernas relevans och kvalitet granskades med SBU:s hälsoekonomiska granskningsmallar (se Bilaga 8 i SBU:s handbok i utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården). Fem studier bedömdes uppfylla de generella inklusionskriterierna, (se Bilaga 1, Tabell 5). De hälsoekonomiska studiernas relevans för svensk hälso- och sjukvård beror dels på om de baseras på nutida kunskap om läkemedlens effektivitet, dels om kostnaderna som använts i studierna stämmer överens med aktuell kostnadsnivå i Sverige. En förteckning över exkluderade studier finns i Bilaga 4.

Av de fem inkluderade hälsoekonomiska studierna, undersökte tre studier kostnadseffektiviteten av olanzapin jämfört med ett eller flera stämningsstabiliserande läkemedel [38–40]. Övriga två studier jämförde istället quetiapin mot placebo (båda alternativen i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel) [41,42] (se Bilaga 1, Tabell 5). För övriga SGA saknas relevanta hälsoekonomiska studier.

Olanzapin jämfört med stämningsstabiliserande läkemedel

En av studierna som studerat kostnadseffektiviteten av olanzapin jämfört med stämningsstabiliserande läkemedel ingår i en brittisk HTA-rapport av Soares-Weiser och medarbetare (2007) [40]. Rapporten består av två delar; den första delen består av en systematisk översikt och en nätverksmetaanalys avseende behandlingarnas kliniska effekt hos patienter med stabiliserad bipolär sjukdom typ I medan den andra består av en hälsoekonomisk modellanalys. Nätverksmetaanalysen har gjorts för att kunna jämföra alla läkemedel mot varandra även om de inte har jämförts direkt mot varandra i de enskilda studierna som inkluderas i översikten. De jämförelser som är relevanta för SBU:s översikt är de mellan olanzapin och litium, lamotrigin och valproat.

Den hälsoekonomiska modellanalysen, som bygger på nätverksmetaanalysen, jämför behandlingarna över en tidsperiod på 60 år utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Resultatet från modellen presenteras för två olika patientgrupper med stabiliserad bipolär sjukdom typ I: patienter som nyligen haft en manisk episod och patienter som nyligen haft en depressiv episod. Modellanalysen utgår ifrån att behandling med olanzapin ger en lägre risk för återfall än litium och valproat hos patienter som nyligen haft en manisk episod, men att valproat och litium ger en lägre risk för återfall än olanzapin hos patienter som nyligen haft en depressiv episod.

För patienter som nyligen haft en manisk episod beräknar modellen att olanzapin både kostar mindre och har bättre effekt än behandling med lamotrigin och valproat, vilket kan tolkas som att olanzapin är en kostnadseffektiv behandling jämfört med dessa två alternativ. Litium rapporteras ha en högre total kostnad och en bättre effekt mätt i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) än olanzapin. Den bättre effekten i QALYs kan förklaras av den minskade självmordsrisken som sammankopplas med litium. Resultatet blir att behandling med litium kostar cirka 197 000¹ svenska kronor per QALY jämfört med olanzapin. För patienter som nyligen haft en depressiv episod visar kostnadsnyttoanalysen däremot att behandling med olanzapin både kostar mer och har sämre effekt än behandling med de tre stämningsstabiliserande läkemedlen (litium, valproat och lamotrigin).

McKendrick och medarbetare (2007) har studerat kostnadseffektiviteten av olanzapin jämfört med litium hos patienter med stabiliserad bipolär sjukdom typ I som nyligen haft en manisk episod [39]. Analysen bygger på en beslutsmodell som följer patienterna under ett års tid utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv i Storbritannien. Effekten i termer av risk för återfall bygger på resultaten från en randomiserad kontrollerad studie av Tohen och medarbetare (2005) [29]. Resultatet från modellanalysen visade att behandling med olanzapin gav lägre totala kostnader (14 200¹ kronor) samt ett lägre antal akuta episoder än litium (0,23 färre akuta episoder per patient).

Calvert och medarbetare (2006) har studerat kostnadseffektiviteten av lamotrigin jämfört med litium och olanzapin hos patienter med stabiliserad

bipolär sjukdom som nyligen haft en manisk eller mixad episod [38]. Jämförelsen mellan olanzapin och lamotrigin bygger på en indirekt jämförelse utifrån randomiserade kontrollerade studier som jämfört olanzapin med placebo [24] och som jämfört litium och lamotrigin med placebo [17,43]. Analysen bygger på en beslutsmodell som sträcker sig över en tidsperiod på 18 månader och kostnaderna beräknas utifrån ett amerikanskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Resultaten visade en kostnad per QALY på 296 000¹ kronor för lamotrigin jämfört med litium, och på 4 259 600¹ kronor för olanzapin jämfört med litium.

Faktaruta 4 Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

Det rekommenderas ofta att den hälsoekonomiska analysen ska använda kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått. QALY mäter effekt på både överlevnad och livskvalitet inklusive effekter av eventuella biverkningar. Exempelvis innebär 5 år med en livskvalitetsvikt på 0,7 ($5 \times 0,7$) 3,5 QALY. En fördel med QALY är att de i princip kan användas för jämförelser mellan helt olika behandlingsområden.

Kommentarer på de enskilda studierna

Alla de tre studierna som studerat olanzapin har använt en behandlingskostnad för olanzapin som är betydligt högre än kostnaden för de stämningsstabiliserande läkemedlen [38–40]. På grund av att patentet för olanzapin har gått ut är kostnaden per dygn i dagsläget istället lägre än kostnaden för litium, valproat och lamotrigin (se Tabell 4). Alltså har prisrelationen mellan de olika läkemedlen ändrats kraftigt och i jämförelsen mellan olanzapin och de stämningsstabiliserande läkemedlen är kostnaderna per effekt därför sannolikt överskattade. Dessutom pekar studiernas resultat i olika riktning, vilket delvis kan bero på de olika tidsperspektiv som har använts i analyserna.

Kostnadseffektiviteten för behandlingsalternativen påverkas emellertid inte bara av läkemedelspriserna utan även av skillnader i behandlingarnas effekt och biverkningar. SBU har inte kunnat identifiera några studier som jämfört olanzapin med lamotrigin och valproat och det finns endast en studie som jämfört olanzapin med litium [29]. SBU har därför bedömt det vetenskapliga underlaget för effekten av olanzapin som otillräckligt. Nätverksmetaanalysen som gjorts av Soares och medarbetare har dessutom kritiserats för att de ingående studierna är för olika för att

¹ Alla kostnadsuppgifter i detta kapitel är omräknade till svenska kronor år 2014 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, det vill säga med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter version 1.4, tillgänglig 2015-05-28 på [http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/\(IMF PPPs\)](http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/(IMF PPPs)).

viktas samman i en sådan typ av analys [44]. Även den analys som gjorts av Calvert och medarbetare (2006) bygger på en indirekt jämförelse av utfall från studier med olika studiedesign [38].

En annan svaghet i studierna är att de inte har tagit hänsyn till kostnader och påverkan på livskvalitet av de biverkningar som förknippas med olanzapin. Till exempel ger behandling med olanzapin en ökad risk för viktuppgång (se Figur 5). Olanzapin har även visats ge mer dagtrötthet än jämförelsealternativen (Figur 8 och 9). Sammantaget är det utifrån tidigare studier svårt att uttala sig om kostnadseffektiviteten av olanzapin jämfört med stämningsstabiliserande läkemedel, främst på grund av att effekten när det gäller att reducera antalet återfall är oklar.

Quetiapin som tilläggsbehandling

De två studierna på quetiapin och quetiapin XR är gjorda av samma forskargrupp. Den första studien är en amerikansk modellanalys från 2009 [41] som bygger på två randomiserade kontrollerade studier som har jämfört quetiapin mot placebo, båda alternativen i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel (litium eller valproat). Analysen gjordes utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och sträckte sig över två år. Resultaten visade att alternativet med quetiapin gav både lägre kostnader och bättre effekt i QALYs, det vill säga att behandling med quetiapin var dominant. De lägre kostnaderna för quetiapin förklaras främst av minskade hälso- och sjukvårdskostnader på grund av färre återfall.

I en annan amerikansk studie från 2010 gjordes samma jämförelse fast med depotvarianten av quetiapin, det vill säga quetiapin XR [42]. Baserat på resultaten från en farmakokinetisk studie som jämfört quetiapin och quetiapin XR [45] antogs quetiapin i depotform ha samma effekt som quetiapin i vanlig tablettform. Priset på quetiapin XR är emellertid högre, vilket påverkade resultatet negativt. Om endast direkta hälso- och sjukvårdskostnader inkluderades, visade resultatet en kostnad per QALY på cirka 233 000² kronor för alternativet med Quetiapine XR, jämfört med alternativet med placebo. Om även produktionsbortfall inkluderas i analysen blir alternativet med Quetiapine XR istället dominant, det vill säga

att det gav både lägre kostnader och bättre effekt än alternativet med placebo.

Kommentarer på de enskilda studierna

Precis som i de hälsoekonomiska studierna av olanzapin är priset som används för quetiapin betydligt högre i de hälsoekonomiska studierna än vad de är i Sverige idag. Priset på quetiapin som använts i studien är 146² kronor per dygnsdos, vilket kan jämföras med 2 kronor per dygnsdos idag (se Tabell 4). I analysen av quetiapin som depottablett räknar författarna med ett pris på 174 kronor för en depottablett på 600 mg per dag. I Sverige finns quetiapin som depottablett (quetiapin XR) med en dos på högst 400 mg och kostar då 41,62 kronor per dygnsdos. Eftersom amerikanska hälso- och sjukvårdskostnader generellt ligger betydligt högre än i Sverige är det även tveksamt om kostnadsbesparingarna som förknippas med att undvika ett återfall skulle bli lika stora i Sverige och överförbarheten till svenska förhållanden bedöms därför som låg.

Effekterna i de hälsoekonomiska studierna bygger på de två studier som har inkluderats i SBU:s översikt över kliniska studier på quetiapin och båda har bedömts ha medelhög kvalitet [25,26]. Däremot är studiernas tidsperspektiv på två år inte tillräckligt långt för att fånga alla relevanta skillnader i kostnader och effekter mellan alternativen och det är en svaghet att studierna inte inkluderat kostnader och påverkan på livskvalitet av de biverkningar som förknippas med quetiapin.

Hälsoekonomiska beräkningar

För att få en uppfattning om storleken på läkemedelskostnaderna kan dessa sättas i relation till hälso- och sjukvårdskostnaderna för ett återfall i depression eller mani. Nedan följer två räkneexempel på kostnader för behandling och återfall för patienter med quetiapin och aripiprazol som tilläggsbehandling till stämningsstabiliserande läkemedel jämfört med endast stämningsstabiliserande läkemedel (Tabell 5 och 6). Beräkningen utgår från behandling av 100 patienter under 2 respektive 1 år (uppföljningstid i studierna) och priserna för läkemedel i Tabell 4. Beroende på om det är en depressiv eller manisk episod, har ett återfall i tidigare studier beräknats kosta cirka 38 000² respektive 107 000² svenska kronor [39].

Utifrån ovanstående kostnader för ett maniskt respektive depressivt återfall är det även möjligt att räkna ut att det för varje hundra patienter som behandlas med quetiapin, räcker att förebygga två maniska eller fyra depressiva återfall för att ha sparat in hela läke-

² Alla kostnadsuppgifter i detta kapitel är omräknade till svenska kronor år 2014 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, det vill säga med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter version 1.4, tillgänglig 2015-05-28 på [http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/\(IMF PPPs\)](http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/(IMF PPPs)).

Tabell 5 Räkneexempel av hälso- och sjukvårdskostnader för quetiapin som tilläggsbehandling för 100 patienter (beräkningen baseras på en behandlingstid på 2 år).

Skillnad i läkemedelskostnad	146 000 kr			
	Antal episoder	Kostnad	Antal episoder	Kostnad
Maniska episoder	$58/646 \times 100 = 8,98$	960 860 kr	$157/680 \times 100 = 23,09$	2 470 630 kr
Depressiva episoder	$67/646 \times 100 = 10,37$	394 060 kr	$186/680 \times 100 = 27,35$	1 039 300 kr

Tabell 6 Räkneexempel av hälso- och sjukvårdskostnader för aripiprazol som tilläggsbehandling för 100 patienter (beräkningen baseras på en behandlingstid på 1 år).

	Litium/valproat + aripiprazol		Litium/valproat + placebo	
Skillnad i läkemedelskostnad	1 619 900 kr			
	Antal episoder	Kostnad	Antal episoder	Kostnad
Maniska episoder	24/346 x 100 = 6,94	742 580 kr	52/342 x 100 = 15,20	1 626 400 kr
Depressiva episoder	41/346 x 100 = 11,85	450 300 kr	51/342 x 100 = 14,91	566 580 kr

medelskostnaden. För aripiprazol skulle motsvarande siffror vara 30 maniska eller 85 depressiva återfall. Bedömningen av metodernas kostnadseffektivitet bör emellertid även ta hänsyn till återfallens påverkan på livskvalitet och överlevnad samt läkemedlens påverkan på kostnader och livskvalitet som konsekvens av biverkningar. Behandling med SGA kan generellt leda till viktökning. Aripiprazol kan dessutom ge skakningar och krypningar i benen medan quetiapin istället kan ge dagtrötthet.

Kommentarer på egna beräkningar

Årskostnaderna för läkemedelsbehandling med SGA ligger på mellan 700 kronor per patient för quetiapin och 16 000 kronor per patient för aripiprazol. Patentet för aripiprazol har nyligen gått ut och priset kommer sannolikt att sjunka när generiska alternativ kommer in på marknaden. Om behandling med SGA kan ses som god resursanvändning jämfört med eller i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel beror emellertid till stor del på hur effektiva läkemedlen är när det gäller att minska antalet maniska och depressiva återfall. Färre återfall förknippas med bättre livskvalitet, ökad överlevnad och minskade samhällskostnader. SGA som är effektiva när det gäller att förebygga återfall har potential att spara in en stor del av läkemedelskostnaden i minskade hälso- och sjukvårdskostnader kopplade till återfall. Bedömningen av metodernas kostnadseffektivitet bör emellertid även ta hänsyn till läkemedlens påverkan på kostnader och livskvalitet som konsekvens av biverkningar.

Etiska aspekter

Bipolär sjukdom är sammankopplad med psykosociala handikapp, förhöjd risk för missbruk, förhöjd risk för kroppsliga sjukdomar såsom hjärt-kärlsjukdomar, diabetes och metabola störningar samt ökad risk för självmord. Ofta behövs olika typer av stöd från samhället. Sjukdomsperioder ger oftast sänkt funktionsnivå och livskvalitet, vilket innebär stort lidande för både patient och närstående. Ett av målen med läkemedelsbehandling är att uppnå så god livskvalitet som möjligt.

Läkemedelsbehandlingen är oftast livslång och kan vara förenad med olika typer av biverkningar. Nyttan och risker för underhållsbehandling med andra generationens antipsykotika bedöms som begränsad. Behandlingstiderna i studierna är inte längre än två år jämfört med sjukdomens ofta livslånga förlopp. Därför är det viktigt att analysera om risken för olika typer av kända biverkningar uppvägs av den nytta behandlingen förväntas medföra. Biverkningar som till exempel viktuppgång och skakningar kan påverka självbild och självvärdering på ett negativt sätt vilket bland annat kan leda till avbrott i behandlingen. Samtidigt kan behandlingen hålla patienten fri från sjukdomssymtom och stärka förmågan och möjligheten att utöva självbestämmande. Eftersom det finns det olika antipsykotiska läkemedel med olika biverkningsprofil medges olika behandlingsmöjligheter. Därför är det viktigt att information om läkemedlens biverkningar är saklig och objektiv och beredskapen att upptäcka biverkningar i tid bör vara hög och inkluderas i den kliniska rutinen.

Sjukdomens periodiska karaktär gör att det kan uppstå problem med samsynen mellan patient och sjukvårdspersonal avseende behovet av underhållsbehandling. Detta är speciellt tydligt under perioder med neutralt eller lätt förhöjt stämningsläge då patienten upplever sig som frisk men där patientens beslutsförmåga börjar svikta. Sjukvårdspersonalen kan då frestas att ”för patientens eget bästa” försöka tvinga eller i varje fall påverka patienten att ta sin medicin emot patientens egentliga vilja. Medicinering skulle då kunna uppfattas som en konflikt mellan vårdens vilja att uppnå god hälsa och livskvalitet för patienten, enligt hälso- och sjukvårdslagen, och patientens rätt att enligt patientlagen få ge ett informerat samtycke till behandling.

Depotbehandling med antipsykotika kan eventuellt öka behandlingsfölsamheten och följaktligen symtomfrihet, men behandlingsproceduren med sprutor kan upplevas som en kränkning av den fysiska integriteten. I och med att behandlingseffekten står kvar under en längre tid skulle även förmågan till självbestämmande kunna sättas ur spel under perioder.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling av bipolär sjukdom är en specialistangägenhet och bör påbörjas på en psykiatrisk klinik tills remission uppnåtts och patienten har uppnått ett neutralt stämningsläge (eutymi). Hur den fortsatta uppföljningen ska ske beror mycket på hur den psykiatriska vården är organiserad i olika delar av landet. God tillgänglighet till kvalificerad vård och tillgång till denna oavsett var man bor i landet är av avgörande betydelse, speciellt som risken för återfall i en affektiv episod är mycket stor även under pågående behandling med stämningsstabiliserande läkemedel. Ett annat problem är den relativt låga fölsamheten i behandlingen som man finner vid bipolär sjukdom.

På många större orter i landet finns idag särskilda så kallade affektiva mottagningar med team som har hög kompetens och erfarenhet att behandla sjukdomen. Till dessa mottagningar kopplas en litium- eller ännu hellre en läkemedelsdispensär som även omfattar depotinjektioner och monitorering av bland annat vikt och metabola parametrar samt somatiskt status. Först när patienten varit stabil och återfallsfri under lång tid (ofta flera år) kan ansvaret åläggas en allmänläkarmottagning, vilket framför allt torde vara det realistiska i glesbygd. Alla medicinändringar bör dock ske inom den specialiserade psykiatriska vården.

Användning av metoden i Sverige

Det nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom BipolärR (www.psykiatriregister.se) med över 16 000 unika individer med olika underdiagnoser av bipolär sjukdom, redovisar för år 2014 att det tredje vanligaste läkemedelsalternativet, antipsykotiska läkemedel i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel, förskrevs till 20 procent av alla uppföljningsregisterade personer i registret (n=8 280). De två vanligaste alternativen var behandling med enbart stämningsstabiliserare (26 procent) respektive antidepressiva läkemedel i kombination med stämningsstabiliserare (24 procent). Fyra procent hade enbart behandling med antipsykotika.

Av alla patienter med bipolär sjukdom typ I förskrevs litium till 65 procent bland dem som uppföljningsregistrerades 2014. Enligt registret förskrevs olanzapin och quetiapin till 14 respektive 15 procent av patienterna med bipolär sjukdom typ I.

Kvalitetsregistret redovisar en trend att litiumbehandling minskar för samtliga bipolära underdiagnoser, förutom vid cyklotymi där man ser en kraftig ökning från låga nivåer. Parallellt med minskad litiumförskrivning har förskrivningen av lamotrigin ökat över tid. Av de två vanligast förskrivna antipsykotiska läkemedlen har quetiapin ökat de senaste åren bland män och kvinnor både avseende bipolär sjukdom typ I och II. När det gäller olanzapin ser man inte någon tydlig upp- eller nedgång över tid.

Som komplement till litium anger Socialstyrelsens nationella riktlinjer psykoedukativa insatser som återfallsförebyggande åtgärd [46]. Av patienterna som registreras i BipolärR är andelen som patientutbildats låg. Cirka en tredjedel av alla registrerade patienter år 2008–2014 har fått eller erbjudits en patientutbildning. Under 2014 fick strax över 10 procent av registrerade patienter någon form av systematisk psykologisk behandling, men andelen varierar över olika län.

Identifierade kunskapsluckor

Eftersom bipolär affektiv sjukdom är ett livslångt tillstånd blir också den förebyggande behandlingen inte sällan livslång. Trots detta är de RCT-studier som finns tillgängliga tidsmässigt kortvariga och nästan aldrig längre än två år vilket innebär att vi vet tämligen litet om den återfallsskyddande långtidseffekten av de studerade läkemedlen.

I flera studier finns ett selektionsbias då ett preparat insattes i akut manisk eller depressiv fas och efter stabilisering inleds den kontrollerade studien. Det betyder att de patienter som svarat positivt på det preparat som studeras är de som får fortsätta till randomisering. Inga nutida studier inleds när patienten befinner sig i eutym fas på någon annan behandling, mycket beroende på etiska överväganden.

Klozapin har i flera mindre studier visat god effekt vid terapiresistenta bipolär sjukdom men det saknas kontrollerade studier. Effekten på livskvalitet och social funktion vid långtidsstudier av såväl stämningsstabiliserande läkemedel som SGA saknas.

Pågående studier

På www.clinicaltrials.gov vid National Institute of Health finns en rapporterad pågående studie på aripiprazoldepot vid underhållsbehandling (NCT 01567527).

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library, Embase, PsycInfo och Scopus till och med maj 2012. Uppdaterade sökningar utfördes i september 2013 samt januari 2015. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 3. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta studier.

Kvalitetsgranskning

I enlighet med SBU:s metodik granskades de abstraktlistor som genererades vid databassökningen i detta projekt av de sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekviderades i fulltext. De studier som vid granskning i fulltext inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna eller bedömdes ha låg studiekvalitet exkluderades.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se www.sbu.se/metodbok. Studierna graderades med

måtten hög, medelhög eller låg studiekvalitet, se Bilaga 2, Tabell 1. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet och eventuella kommentarer.

De inkluderade studierna redovisar höga avbrottsfrekvenser. Detta är en kvalitetsbrist och har beaktats i bedömningen av de enskilda studierna (se Figur 10 nedan). Samtidigt redovisas behandlingsavbrott som ett effektmått i samtliga studier, men även återfall i sjukdom är ett avbrottsrelaterat effektmått. Av dessa skäl har samtliga inkluderade studier bedömts som vara av acceptabel kvalitet för att ingå i översikten, trots höga avbrottsfrekvenser.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationella utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE [47]. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, till exempel dos-responssamband. Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer. Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

I bedömningen av evidensstyrka har det för samtliga studier gjorts avdrag på grund av brister i studiekvalitet. Avdrag för överförbarhet har gjorts i samtliga fall där det vetenskapliga underlaget endast vilar på en studie. Vidare har avdrag för överförbarhet även gjorts i de fall då det samlade patientmaterialet för varje analys är mindre än 100 personer/studiearm. I övrigt har det gjorts avdrag för bristande samstämmighet och bristande precision i de sammanvägda analyserna.

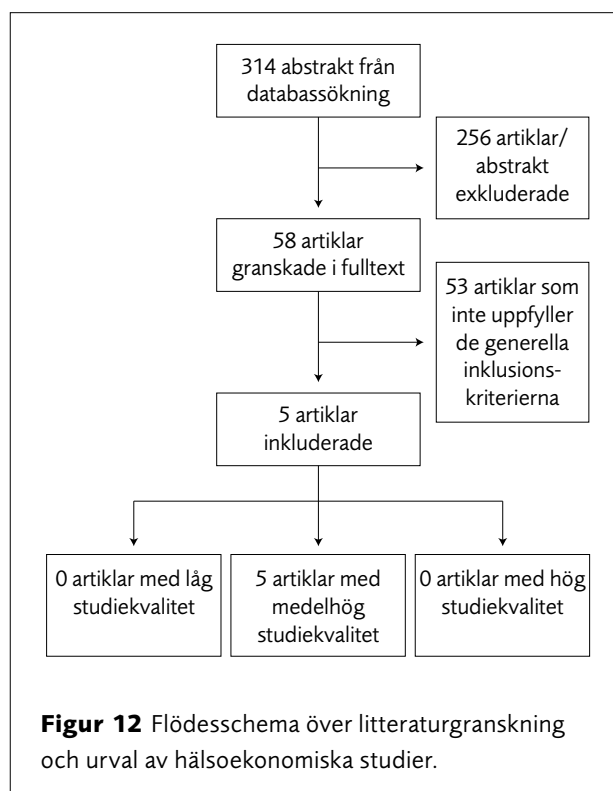
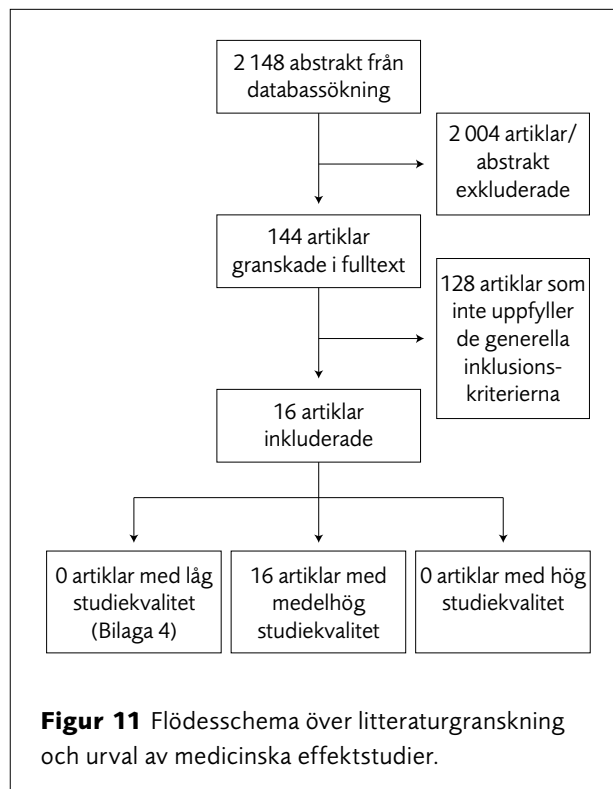
I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli eller e-post registrator@sbu.se.

Study	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Reporting bias	Conflict of interests	Summary
Olanzapine							
Tohen, 2003	●	●	●	●	●	●	●
Tohen, 2004	●	●	●	●	●	●	●
Tohen, 2005	●	●	●	●	●	●	●
Tohen, 2006	●	●	●	●	●	●	●
Aripiprazole							
Carlson, 2012	●	●	●	●	●	●	●
Marcus, 2011	●	●	●	●	●	●	●
Keck, 2006	●	●	●	●	●	●	●
Quetiapine							
Young, 2012	●	●	●	●	●	●	●
Weisler, 2011	●	●	●	●	●	●	●
Suppes, 2009	●	●	●	●	●	●	●
Vieta, 2008	●	●	●	●	●	●	●
Altamura, 2008	●	●	●	●	●	●	●
Risperidone							
Vieta, 2012	●	●	●	●	●	●	●
Quiroz, 2010	●	●	●	●	●	●	●
Macfadden, 2009	●	●	●	●	●	●	●
Ziprasidone							
Bowden, 2010	●	●	●	●	●	●	●
Low risk	●						
Medium risk	●						
High risk	●						

Figur 10 Munkdiagram över risk of bias.



Referenser

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241-51.
2. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutherland AL, Strososum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013;15:306-13.
3. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 2012;11:40-6.
4. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:21-5.
5. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1058-64.
6. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord* 2002;68:1-23.
7. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306-15. Epub 2011 Aug 16.
8. Diagnostic and Statistical Manual, DSM-IV. Washington DC; 1994.
9. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;2:349-52.
10. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013;346:f3646.
11. Collins JC, McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;107:23-8.
12. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia* 2012;53 Suppl 7:26-33.
13. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *Jama* 1994;271:918-24.
14. Weisler RH, Cutler AJ, Ballenger JC, Post RM, Ketter TA. The use of antiepileptic drugs in bipolar disorders: a review based on evidence from controlled trials. *CNS Spectr* 2006;11:788-99.
15. 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;57:481-9.
16. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama* 2013;309:1696-703.

17. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13 Suppl 2:S57-66.
18. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
19. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-71.
20. 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* 2014;15:96-112.
21. 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;11:827-39.
22. 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;14:41-53.
23. 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;13:133-44.
24. Tohen M, Chengappa KNR, 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;184:337-45.
25. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial I. 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;166:476-88.
26. 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;109:251-63.
27. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008;110:135-41.
28. 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;71:130-7.
29. 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;162:1281-90.
30. 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;72:1452-64.
31. 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;67:626-37.
32. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480-91.
33. 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;22:825-35.
34. 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;163:247-56.
35. 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;68:156-62.
36. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
37. Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2015;17:235-47.
38. Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *J Manag Care Pharm* 2006;12:322-30.
39. McKendrick J, Cerri KH, Lloyd A, D'Ausilio A, Dando S, Chinn C. Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. *J Psychopharmacol* 2007;21:588-96.
40. Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, ix-206.
41. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Kim J, Lazarus A. Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *J Med Econ* 2009;12:259-68.
42. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Lazarus A. Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release

tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics* 2010;28:751-64.

43. 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;60:392-400.
44. health Nccfm. Bipolar disorder. The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care; 2014. National Clinical Guideline Number 185.

45. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:199-204.

46. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom; 2010.

47. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6.

Projektgrupp

Sakkunniga

Leif Lindström, professor emeritus psykiatri,
Uppsala universitet
Eva Lindström, docent rättspsykiatri,
Rättspsykiatri Västmanland

SBU

Mikael Nilsson projektledare
Malin Höistad, biträdande projektledare
Emelie Heintz, hälsoekonom

Hanna Olofsson, informationsspecialist
Anna Attergren Granath, projektadministratör
Madelene Lusth Sjöberg, projektadministratör

Granskare

Göran Isacson, docent psykiatri, Karolinska Institutet,
Centrum för Psykiatriforskning
Jan Wålinder, professor emeritus psykiatri, Göteborg

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läke-medelsverket och Sveriges Kommuner och Lands-ting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2015. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport nr 2015-02 • ISSN 1652-7151 (webb)
SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)
Eva Lindström, Docent, Psykiatri
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik
Lars Sandman, Professor, Etik
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

SBU:s nämnds arbetsutskott

Nina Rehnqvist, Susanna Axelsson, Jan Liliemark,
Sven Ohlman, Sofia Tranæus och Olivia Wigzell.

Ansvarig utgivare: Olivia Wigzell, generaldirektör SBU
Programchef: Sofia Tranæus, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

Bilaga 1. Inkluderade studier

Table 1 Characteristics of Included studies.

	Study	Study type RCT (Study name; n countries; n sites)	Diagnosis	Index episode At study entry	Intervention Treatment vs Control	Dose Range (mg/day)	Follow-up
Aripiprazole	Carlson 2012 [22]	RCT (CN138-392) (USA, 69 sites)	Bip I	Manic Mixed	Ari + Lam vs Pla + Lam	10–30 mg/day	52 weeks
	Marcus 2011 [23]	RCT (8 countries, 88 sites)	Bip I	Manic Mixed	Ari + Li/Val vs Pla + Li/Val	10–30 mg/day	52 weeks
	Keck 2006 [31]	RCT (3 countries, 76 sites)	Bip I	Manic Mixed	Ari vs Pla	15–30 mg/day	26 weeks
Olanzapine	Tohen 2004 [24]	RCT (2 countries, 29 sites)	Bip I	Manic Mixed	Ola + Li/Val vs Pla + Li/Val	5–20 mg/day	44 weeks
	Tohen 2003 [19]	RCT (USA, 44 sites)	Manic, Mixed		Ola vs Dvx	5–20 mg/day	47 weeks
	Tohen 2005 [29]	RCT (worldwide, 87 sites)	Manic, Mixed	Manic Mixed	Ola vs Li	5–20 mg/day	52 weeks
	Tohen 2006 [34]	RCT (2 countries, 49 sites)	Bip I	Manic Mixed	Ola vs Pla	5–20 mg/day	48 weeks
Quetiapine	Suppes 2009 [25]	RCT (Trial 127) (2 countries, 127 centers)	Bip I	Manic Mixed Depressed	Que + Li/Dvx vs Pla + Li/Dvx	400–800 mg/day	104 weeks
	Vieta 2008 [26]	RCT (Trial 126)	Bip I	Manic Mixed Depressed	Que + Li/Dvx vs Pla + Li/Dvx	400–800 mg/day	104 weeks
	Wiesler 2011 [30]	RCT (Trial 144) (15 countries, 128 sites)	Bip I	Manic Mixed Depressed	Que vs Pla Que vs Li	300–800 mg/day	80 weeks (LOCF to 104 weeks)
	Young 2014 [20]	RCT pooled, 193 centers	Bip I + Bip II	Depressed	Que vs Pla	300–600 mg/day	26–52 weeks
Risperidone	Macfadden 2009 [21]	RCT (2 countries, 32 sites)	Bip I (+ Bip II)	Any phase	RisLAI + Any vs Pla + Any	25–50 mg/2 weeks	52 weeks
	Vieta 2012 [33]	RCT Eudra CT trial	Bip I	Manic Mixed	RisLAI vs Pla RisLAI vs Ola	25–50 mg/2 weeks	78 weeks
	Quiroz 2010 [35]	RCT (10 countries, 57 sites)	Bip I	Manic Mixed	RisLAI vs Pla	25–50 mg/2 weeks	104 weeks
Ziprasidone	Bowden 2010 [28]	RCT (13 countries, 98 sites)	Bip I	Manic Mixed	Zip + Li/Val vs Pla + Li/Val	80–160 mg/day	26 weeks

As reported by authors. In meta-analyses ITT population was used instead.

* Data calculated by SBU.

Ari = Aripiprazole; **Bip I** = Bipolär disorder 1; **Bip II** = Bipolär disorder 2; **Dvx** = Divalproex; **LAI** = Long-acting injectable; **Lam** = Lamotrigine; **NR** = Not reported; **Ola** = Olanzapine; **(p)** = Pooled; **Pla** = Placebo; **Que** = Quetiapine; **RCT** = Randomised controlled trial; **Ris** = Risperidone; **Tx** = Treatment; **Val** = Valproat; **Zip** = Ziprasidone

Screening phase (N patients)	Stabilization phase (N patients)	ITT (N patients)	N patients per Tx arm in ITT	N patients per Tx arm in efficacy analysis	N patients per Tx arm in safety analysis	Completed study (n/N) per Tx arm (at end of follow-up)	Study quality
1 169	787	351	178 Ari 173 Pla	178 Ari 173 Pla	176 Ari 165 Pla	65/178=37% Ari 53/173=31% Pla	Moderate
1 270	686	337	168 Ari 169 Pla	168 Ari 169 Pla	167 Ari 166 Pla	103/168=61% Ari 89/169=53% Pla	Moderate
633	567	161	78 Ari 83 Pla	77# Ari 83 Pla	77# Ari 83 Pla	39/78=50% Ari 28/83=34% Pla	Moderate
160	NR	99	51 Ola 48 Pla	30 Ola 38 Pla	51 Ola 48 Pla	16*/48=31% Ola 8*/78= 17% Pla	Moderate
NR	NR	251	125 Ola 126 Dvx	33 Ola 23 Dvx	125 Ola 126 Dvx	19/125=15% Ola 20/126=16% Dvx	Moderate
NR	543	431	217 Ola 214 Li	217 Ola 214 Li	217 Ola 214 Li	101/217=46% Ola 70/214=33% Li	Moderate
910	731	361	225 Ola 136 Pla	225 Ola 136 Pla	225 Ola 136 Pla	48/225=21% Ola 9/136=7% Pla	Moderate
NR	1 953	623	310 Que 313 Pla	310 Que 313 Pla	310 Que 313 Pla	110/310=35% Que 66/313=21% Pla	Moderate
NR	1 461	706	336 Que 367 Pla	336 Que 367 Pla	336 Que 367 Pla	213/336=63% Que 134/367=37% Pla	Moderate
NR	2 438	1 172	404 Que 404 Pla 364 Li	404 Que 404 Pla 364 Li	404 Que 404 Pla 418 Li	249/404=62% Que 122/404=30% Pla 176/364=48% Li	Moderate
NR	724	585	141 Que300 149 Que600 290 Que(p) 294 Pla	290* Que(p) 294 Pla	291* Que(p) 294 Pla	27/141=19% Que300 25/149=17% Que600 37/295=13% Pla	Moderate
271	240	124	65 RisLAI 59 Pla	65 RisLAI 59 Pla	65 RisLAI 59 Pla	39/65=60% Ris 25/59=42% Pla	Moderate
636	560	398	132 RisLAI 135 Pla 131 Ola	131 RisLAI 133 Pla 130 Ola	132 RisLAI 135 Pla 131 Ola	53/132=40% RisLAI 38/135=28% Pla 77/131=59% Ola	Moderate
559	501	303	154 RisLAI 149 Pla	140# RisLAI 135# Pla	154 RisLAI 149 Pla	72/154=47% Ris 31/149=21% Pla	Moderate (# Two sites excluded)
1 088	586	240	127 Zip 113 Pla	127 Zip 111 Pla	127 Zip 112 Pla	NR	Moderate

Table 2 Outcome results: EFFICACY: Discontinuation and Relapses.

	Study	Intervention Treatment vs Control	Strategy At start of randomised phase	Discontinuation, All cause Number of patients discontinued (n/N, %) (HR (95% CI))
Aripiprazole	Carlson 2012 [22]	Ari + Lam vs Pla + Lam	Stabilized (9–24 weeks)	113/178=64% Ari 120/173=69% Pla
	Marcus 2011 [23]	Ari + Li/val vs Pla + Li/Val	Stabilized (13–24 weeks)	65/168= 39% Ari 80/169=47% Pla
	Keck 2006 [31]	Ari vs Pla	Stabilized (6–18 weeks)	39/78=50% Ari 55/83=66% Pla HR 0.72 (0.48–1.09)
Olanzapine	Tohen 2004 [24]	Ola + Li/Val vs Pla + Li/Val	Stabilized (6 weeks)	35/51=67% Ola 43/48=90% Pla
	Tohen 2003 [19]	Ola vs Dvx	Unstabilized	106/125=85% Ola 106/126=84% Dvx
	Tohen 2005 [29]	Ola vs Li	Stabilized (6–12 weeks)	116/217=53% Ola 144 /214=67% Li
	Tohen 2006 [34]	Ola vs Pla	Stabilized (6–12 weeks)	177*/225=79% Ola 127*/136=93% Pla
Quetiapine	Suppes 2009 [25]	Que + Li/Dvx vs Pla + Li/Dvx	Stabilized (12 weeks)	200/310=65% Que 247/313=79% Pla
	Vieta 2008 [26]	Que + Li/Dvx vs Pla + Li/Dvx	Stabilized (12 weeks)	123/336=37% Que 233/367=63% Pla
	Wiesler 2011 [30]	Que vs Pla Que vs Li	Stabilized (<24 weeks)	155/404=38% Que 282/404= 70% Pla 188/364= 52% Li
	Young 2014 [20]	Que vs Pla	Stabilized (8 weeks)	114/141=81% Que300 125/149=84% Que600 257/295=87% Pla
Risperidone	Macfadden 2009 [21]	RisLAI + Any vs Pla + Any	Stabilized (16 weeks)	26/65=40% Ris 34/59=58% Pla
	Vieta 2012 [33]	RisLAI vs Pla RisLAI vs Ola	Stabilized (12 weeks)	79*/132=60% RisLAI 97*/135=72% Pla 54*/131=41% Ola
	Quiroz 2010 [35]	RisLAI vs Pla	Stabilized (26 weeks)	82*/154=53% RisLAI 118*/149=79% Pla HR 0.49 (0.36–0.67)
Ziprasidone	Bowden 2010 [28]	Zip + Li/Val vs Pla + Li/Val	Stabilized (16 weeks)	43/127=32% Zip 58/113=51% Pla

* Efficacy population reported by authors. In meta-analyses, ITT population used by SBU.

* Data calculated by SBU.

Discontinuation (composite measure) defined by SBU as: n ITT - n completers

Ari = Aripiprazole; **CI** = Confidence interval; **Dvx** = Divalproex; **HR** = Hazard ratio; **LAI** = Long-acting injectable; **Lam** = Lamotrigine; **Li** = Lithium; **Ola** = Olanzapine; **OR** = Odds ratio; **(p)** = Pooled; **Pla** = Placebo; **Que** = Quetiapine; **Ris** = Risperidone; **Val** = Valproat; **Zip** = Ziprasidone

Relapse, Any Relapse rate (n/N, %); Time to recurrence, (HR (95% CI))	Relapse, Manic Relapse rate (n/N, %); Time to recurrence, (HR (95% CI))	Relapse, Depressive Relapse rate (n/N, %); Time to recurrence, (HR (95% CI))
40/178=22% Ari 56/173=32% Pla HR 0.67 (0.45–1.01)	16/178=9% Ari 27/173=16% Pla HR 0.55 (0.30–1.03)	24/178=13% Ari 29/173= 17% Pla HR 0.78 (0.45–1.35)
29*/168=17% Ari 49*/169= 29% Pla HR 0.54 (0.33–0.89)	8*/168=5% Ari 25*/169= 15% Pla HR 0.35 (0.15– 0.83)	17*/168=10% Ari 22*/169=13% Pla HR 0.73 (0.36–1.48)
19/77=25% Ari# 36/83=43% Pla# HR 0.52 (0.30–0.91)	6/77=8% Ari# 19/83=23% Pla# HR 0.31 (0.12–0.77)	9/77=12% Ari# 11/83=13% Pla# HR 0.83 (0.35–2.01)
11/30=37% Ola# 21/38=55% Pla# HR 2.29 (1.10–4.78)	6/30=20% Ola# 11/38=29% Pla# HR 2.12 (0.78–5.77)	7/30=23% Ola# 15/38=40% Pla# HR 2.24 (0.91–5.50)
14/33=42% Ola# 13/23=56% Dvx#	5/33=15% Ola# 4/23=17% Dvx#	8/33=24% Ola# 6/23=26% Dvx#
65/217=30% Ola 83/214=38.8% Li OR 1.5 (1.0–2.2)	30/217=13.8% Ola 50/214=23.4% Li OR 1.9 (1.1–3.1)	34/217=15.7% Ola 23/214=10.7% Li OR 0.6 (0.4–1.1)
105/225=46.7% Ola 109/136=80.1% Pla HR 2.67 (2.03–3.5)	27/225=12% Ola 44/136=32% Pla HR 3.90 (2.4–6.33)	68/225=30.2% Ola 53/136=39% Pla HR 2.10 (1.46–3.02)
63/310=20.3% Que 163/313=52.1% Pla HR 0.32 (0.24–0.42)	22*/310=7% Que 61*/313=19% Pla HR 0.30 (0.18–0.49)	41*/310=13% Que 102*/313=33% Pla HR 0.33 (0.23–0.48)
62*/336=18.5% Que 180*/367=49.0% Pla HR 0.28 (0.21–0.37)	36*/336=10.7% Que 96*/367=26.2% Pla HR 0.30 (0.20–0.44)	26*/336=7.7% Que 84*/367=22.9% Pla HR 0.26 (0.17–0.41)
Que vs Pla: HR 0.29 (0.23–0.38) Que vs Li: HR 0.66 (0.49–0.88)	Que vs Pla: HR 0.29 (0.21–0.40) Que vs Li: HR 0.78 (0.53–1.16)	Que vs Pla: HR 0.30 (0.20–0.44) Que vs Li: HR 0.54 (0.35–0.84)
71/290=24% Que(p) 119/294=40% Pla HR 0.51 (0.38–0.69)	28/290*=9.7% Que(p) 32/294=10.9% Pla HR 0.75 (0.45–1.24)	HR 0.43 (0.30–0.62)
15/65=23.1% Ris 27/59=45.8% Pla	5/65=7.7% Ris 12/59=20.3% Pla	8/65=12.3% Ris 11/59=18.6% Pla
51/131=39% RisLAI 75/133=56% Pla 31/130=24% Ola	26/131=20% RisLAI 52/133=39% Pla 19/130=15% Ola (elevated mood)	25/131=19% RisLAI 23/133=17% Pla 12/130=9% Ola
42/140=30% Ris 76/135=56% Pla HR 0.40 (0.27–0.59)	22/140=16% Ris 62/135=46% Pla HR 0.25 (0.15–0.41) (elevated mood)	20/140=14% Ris 14/135=10% Pla HR 1.09 (0.55–2.17)
25/127=19.7% Zip 36/111'=32.4% Pla p=0.0104	p=0.0035	p=0.4538

Table 3 Outcome results: ADVERSE EVENTS: During randomized maintenance phase.

	Study	Intervention Treatment vs Control	Strategy At start of randomized phase	Weight gain (clinically significant >7%) Number of patients (n/N, %); Mean change (kg)
Aripiprazole	Carlson 2012 [22]	Ari + Lam Pla + Lam	Stabilized (9–24 weeks)	21*/176=11.9% Ari 6*/165=3.5% Pla +0.4 kg Ari, –1.8 kg Pla
	Marcus 2011 [23]	Ari + Li/val Pla + Li/Val	Stabilized (13–24 weeks)	15/167=9% Ari 11/166=6.6% Pla +1.1 kg Ari, +0.6 kg Pla
	Keck 2006 [31]	Ari vs Pla	Stabilized (6–18 weeks)	7/56=13% Ari 0/60=0% Pla +0.5 (SE 0.8) kg Ari –1.7 (SE 0.8) kg Pla
Olanzapine	Tohen 2004 [24]	Ola +Li/Val Pla +Li/val	Stabilized (6 weeks)	10/51=19.6% Ola 3/48=6.3% Pla +2.0 kg Ola, +1.8 kg Pla
	Tohen 2003 [19]	Ola vs Dvx	Unstabilized	31/125=24.8% Ola 15/126=11.9% Dvx +2.79 kg Ola, +1.22 kg Pla
	Tohen 2005 [29]	Ola vs Li	Stabilized (6–12 weeks)	64/217=29.8% Ola 21/214=9.8% Li +1.8 kg Ola, –1.4 kg Pla
	Tohen 2006 [34]	Ola vs Pla	Stabilized (6–12 weeks)	18*/225=8% Ola 2*/136= 1.5% Pla +1.0 kg Ola, –2.0 kg Pla RR 5.44 (1.3–23.1)
Quetiapine	Suppes 2009 [25]	Que + Li/Dvx vs Pla +Li/Dvx	Stabilized (12 weeks)	21/310=6.8% Que 8/313=2.6% Pla +0.46 (6.0) kg Que, –1.95 (5.1) kg Pla
	Vieta 2008 [26]	Que + Li/Dvx vs Pla +Li/Dvx	Stabilized (12 weeks)	25*/336=7.4% Que 7*/367= 2.0% Pla +0.5 kg Que, –1.9 kg Pla
	Wiesler 2011 [30]	Que vs Pla Que vs Li	Stabilized (<24 weeks)	+0.63 (SD 4.70) kg Que, –0.92 (SD 3.67) kg Li
	Young 2014 [20]	Que vs Pla	Stabilized (8 weeks)	9*/141=6.4% Que300 14*/150=9.4% Que600 12*/294=4.0% Pla +0.8 kg Que600, –0.1 kg Que300, –0.6 kg Pla
Risperidone	Macfadden 2009 [21]	RisLay + Any vs Pla +Any	Stabilized (16 weeks)	4/65=6.2% Ris 1/59=1.7% Pla +0.7 kg Ris, –2.0 kg Pla
	Vieta 2012 [33]	RisLAI vs Pla RisLAI vs Ola	Stabilized (12 weeks)	32/132=24% RisLAI 12/135=9% Pla 35/131=27% Ola
	Quiroz 2010 [35]	RisLAI vs Pla	Stabilized (26 weeks)	18*/154=12% Ris 4*/149=3% Pla +1.1 kg Ris, –1.5 kg Pla
Ziprasidone	Bowden 2010 [28]	Zip + Li/val vs Pla +Li/val	Stabilized (16 weeks)	–0.8 kg Zip, +0.5 kg Pla

* Data calculated by SBU.

Ari = Aripiprazole; Dvx = Divalproex; EPS = Extra pyramidal symptoms; Lam = Lamotrigine; Li = Lithium; NR = Not reported;
 Ola = Olanzapine; Pla = Placebo; Que = Quetiapine; Ris = Risperidone; RR = Risk ratio; SD = Standard deviation; SE = Standard error;
 Val = Valproate; Zip = Ziprasidone

Akathisia, Restlessness Number of patients (n/N, %)	Tremor Number of patients (n/N, %)	Somnolence, Sedation Number of patients (n/N, %)	Insomnia Number of patients (n/N, %)
19/176=10.8% Ari 10/165=6.1% Pla	5*/176=2.8% Ari 2*/165=1.2% Pla	NR	13/176=7.4% Ari 19/165=11.5% Pla
NR	10/167=6.0% Ari 4/166=2.4% Pla	NR	9/167=5.4% Ari 16/166=9.6% Pla
5/77=6.5% Ari 1/83=1.2% Pla	7/77=9.1% Ari 1/83=1.2% Pla	4/77=5.2% Ari 6/83=7.2% Pla	12/77=15.6% Ari 16/83=19.3% Pla
NR	7/51=13.7% Ola 4/48=8.3% Pla	10/51=19.6% Ola 4/48=8.3% Pla	2/51=3.9% Ola 13/48=27.1% Pla
12/125=9.6% Ola 2/126=1.6% Dvx	15/125=12% Ola 14/126=11.1% Dvx	58/125=46.4% Ola 31/126=24.6% Dvx	10/125=8% Ola 20/126=15.9% Dvx
0/217=0% Ola 4/214=2% Li	NR	6/217=2.8% Ola 0/214=0% Li	17/217=7.8% Ola 48/214=22.4% Li
NR	NR	6*/225=2.7% Ola 2*/136=1.5% Pla RR 1.81 (0.37–8.86)	5*/225=2.2% Ola 19*/136=14% Pla RR 0.16 (0.06–0.42)
34*/310=11% Que 30*/313=9.6% Pla (EPS)	27/310=8.7% Que 26/313=8.3% Pla	22/310=7.1% Que 3/313=1% Pla	29/310=9.4% Que 61/313=19.5% Pla
NR	17*/336= 5.1% Que 17*/367=4.6% Pla (EPS)	19/336=5.7% Que 8/367=2.2% Pla	13/336=3.9% Que 52/367=14.2% Pla
NR	12/404=3% Que 8/404=2% Pla 31/418=7.4% Li	27/404=6.7% Que 17/404=4.2% Pla 11/418=2.6% Li	26/404=6.4% Que 69/404=17.1% Pla 52/418=12.4% Li
NR	NR	NR	6/141=4.3% Que300 3/150=2% Que600 34/294=11.6% Pla
3/65=4.6% Ris 4/59=6.8% Pla	16/65=24.6% Ris 6/59=10.2% Pla	4/65=6.2% Ris 0/59=0% Pla	13/65=20% Ris 11/59=18.6% Pla
NR	NR	8/132=6% RisLAI 4/135=3% Pla 16/131=12% Ola	22/132=17% RisLAI 24/135=18% Pla 13/131=10% Ola
NR	5/154=5% Ris 3/149=2% Pla (EPS)	NR	NR
NR	8/127=6.3% Zip 4/112=3.6% Pla	NR	7/127=5.5% Zip 12/112=10.7% Pla

Table 4 Outcome results: Rating scale scores.

	Study	Intervention Treatment vs Control	Strategy At start of randomized phase
Aripiprazole	Carlson 2012 [22]	Ari + Lam vs Pla + Lam	Stabilized (9–24 weeks)
	Marcus 2011 [23]	Ari + Li/val vs Pla + Li/Val	Stabilized (13–24 weeks)
	Keck 2006 [31]	Ari vs Pla	Stabilized (6–18 weeks)
Olanzapine	Tohen 2004 [24]	Ola + Li/Val vs Pla + Li/Val	Stabilized (6 weeks)
	Tohen 2003 [19]	Ola vs Dvx	Unstabilized
	Tohen 2005 [29]	Ola vs Li	Stabilized (6–12 weeks)
	Tohen 2006 [34]	Ola vs Pla	Stabilized (6–12 weeks)
Quetiapine	Suppes 2009 [25]	Que + Li/Dvx vs Pla + Li/Dvx	Stabilized (12 weeks)
	Vieta 2008 [26]	Que + Li/Dvx vs Pla + Li/Dvx	Stabilized (12 weeks)
	Wiesler 2011 [30]	Que vs Pla Que vs Li	Stabilized (<24 weeks)
	Young 2014 [20]	Que vs Pla	Stabilized (8 weeks)
Risperidone	Macfadden 2009 [21]	RisLAI + Any vs Pla + Any	Stabilized (16 weeks)
	Vieta 2012 [33]	RisLAI vs Pla RisLAI vs Ola	Stabilized (12 weeks)
	Quiroz 2010 [35]	RisLAI vs Pla	Stabilized (26 weeks)
Ziprasidone	Bowden 2010 [28]	Zip + Li/val vs Pla + Li/val	Stabilized (16 weeks)

Ari = Aripiprazole; CGI-BP-S = Clinical global impression-Bipolar disorder-Severity of illness; CI = Confidence interval; Dvx = Divalproex; LAI = Long-acting injectable; LOCF = Last observation carried forward; MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; NR = Not reported; Ola = Olanzapine; Pla = Placebo; Que = Quetiapine; Ris = Risperidone; SD = Standard deviation; SE = Standard error; Tx = Treatment; YMRS = Young mania rating scale; Zip = Ziprasidone

YMRS (Mania) Mean change in total score from baseline to endpoint; mean (SD or SE); Tx difference (95% CI)	MADRS (Depression) Mean change in total score from baseline to endpoint; mean (SD or SE); Tx difference (95% CI)	CGI-BP S-Severity (Overall) Mean change in total score from baseline to endpoint; mean (SD or SE); Tx Difference (95% CI)
2.9 (3.6) Ari (n=171) 5.4 (3.7) Pla (n=160) Tx diff 2.48 (1.23; 3.72) p<0.001	3.6 (3.0) Ari (n=171) 3.6 (3.0) Pla (n=160) Tx diff 0.00 (-1.83; 1.83) p=0.999	0.6 (0.6) Ari (n=171) 0.7 (0.6) Pla (n=160) Tx diff 0.13 (-0.19; 0.45) p=0.436
-0.1 Ari 2.9 Pla p<0.001	1.5 Ari 3.5 Pla p=0.02	0.3 (0.1) Ari 0.7 (0.1) Pla Tx diff -0.3 (-0.62; -0.07) p=0.02
NR; Ari (n=76) better than Pla (n=82) at week 26 p<0.01 (LOCF)	NR; Ari (n=76) vs Pla (n=82) not significant (LOCF)	0.7 (0.2) Ari 1.3 (0.2) Pla p=0.02 (LOCF)
NR	NR	NR
-15.38 (SD 10.17) Ola -12.50 (SD 11.51) Dvx p=0.03 (LOCF)	NR	-1.98 (SD 1.42) Ola -1.70 (SD 1.53) Dvx p=0.06 (LOCF)
NR	NR	NR
NR	NR	NR
Tx diff -0.78 (SE 0.185) p<0.0001	Tx diff -0.86 (SE 0.254) p=0.0008	Tx diff -0.14 (SE 0.039) p=0.0003
Tx diff -0.9 (SE 0.2) (-1.2; -0.6) p<0.001	Tx diff -0.7 (SE 0.2) (-1.1; -0.4) p<0.001	Tx diff -0.1 (SE 0) (-0.2; -0.1) p<0.001
Que vs Pla: Tx diff -0.8 (-1.2; -0.3) p=0.002	Que vs Pla: Tx diff -1.4 (-1.9; -0.9) p<0.001	Que vs Pla: Tx diff -0.19 (-0.29; -0.10) p<0.0001
NR	NR	NR
1.7 (SD 7.2) Ris 7.6 (SD 13.5) Pla p<0.05 for change between groups	1.7 (SD 7.0) Ris 2.5 (SD 8.8) Pla	0.3 (SD 1.3) Ris 1.1 (SD 1.9) Pla p<0.05 for change between groups
NR	NR	NR
2.9 (SD 7.34) Ris 9.1 (SD 10.78) Pla Tx diff -5.9 (SE 1.09) (-8.08; -3.79) Least Square Means Difference	2.8 (SD 6.66) Ris 4.9 (SD 8.09) Pla Tx diff -2.0 (SE 0.87) (-3.75; -0.32) Least Square Means Difference	0.6 (SD 1.18) Ris 1.4 (SD 1.54) Pla Tx diff -0.7 (SE 0.15) (-1.05; -0.45) Least Square Means Difference
NR	Tx diff -0.37 (SE 0.88) (-2.11; 1.37) Least Square Means Difference p=0.674	NR

Table 5 Health economic studies.

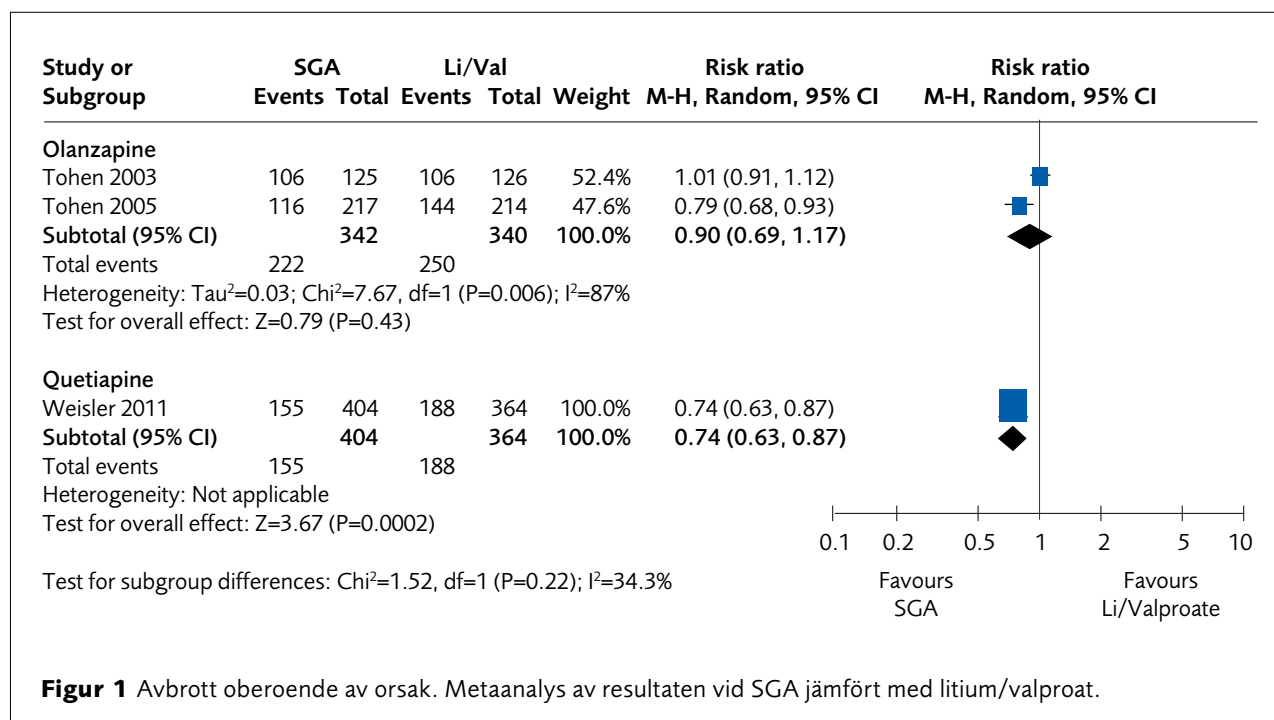
Author Year Reference Country	Study design Population Perspective	Intervention vs Control	Price of drug
Calvert et al 2006 [38] USA	CUA Patients with BD1 recently stabilized following a mixed/ manic episode. Health care perspective Time horizon: 18 months	OLA (12.5 mg/day) vs Li (900 mg/day) OLA (12.5 mg/day) vs Lam (200 mg/day)	Costs reported in USD year 2004 OLA: 12.47 USD per day Li: 0.53 USD per day Lam: 3.51 USD per day
McKendrick et al 2007 [39] United Kingdom	CEA Patients with BD 1 who had experienced mania. Health care perspective Time horizon: 1 year	OLA (5–20 mg/day) vs Li (300–1 800 mg/day)	Costs reported in GBP year 2003–2004 OLA: 85.13 GBP per 30 days Li: 2.48 GBP per 30 days
Soares-Weiser et al 2007 [40] United Kingdom	CUA Stabilized BD1 patients with a recent depressive episode. Health care perspective Time horizon: 60 years	OLA (10 mg/day) vs Li (800 mg/day), Val (1 250 mg/day) or Lam (200 mg/day)	Costs reported in GBP year 2004–2005 OLA: 2.84 GBP per dose Li: 0.08 GBP per dose Val: 0.31 GBP per dose Lam: 1.54 GBP per dose
Soares-Weiser et al 2007 [40] United Kingdom	CUA Stabilized BD1 patients with a recent manic episode. Health care perspective Time horizon: 60 years	OLA (10 mg/day) vs Li (800 mg/day), Val (1 250 mg/day) or Lam (200 mg/day)	Costs reported in GBP year 2004–2005 OLA: 2.84 GBP per dose Li: 0.08 GBP per dose Val: 0.31 GBP per dose Lam: 1.54 GBP per dose
Woodward et al 2009 [41] USA	CUA Stabilized patients with BD1 and experience of an acute mood event. Health care perspective Time horizon: 2 years	QTP (600 mg/day) + Li (1 100 mg/day) or DVP (1 220 mg/day) vs Placebo + Li (1 100 mg/day) or DVP (1 220 mg/day)	Costs reported in USD year 2007 QTP: 14.05 USD per day Li: 2 USD per day DVP: 6.59 USD per day
Woodward et al 2010 [42] USA	CUA Stabilized patients with BD1 and experience of an acute mood event. Societal perspective Time horizon: 2 years	QTP (600 mg/day) + Li (1 100 mg/day) or DVP (1 220 mg/day) vs Placebo + Li (1 100 mg/day) or DVP (1 220 mg/day)	Costs reported in USD year 2009 QTP XR: 17.17 USD per day Li: 2 USD per day DVP: 6.59 USD per day

BD1 = Bipolar disorder 1; **CEA** = Cost-effectiveness analysis; **CUA** = Cost-utility analysis; **DVP** = Divalproex; **GBP** = British pounds;
HTA = Health technology assessment; **ICER** = Incremental cost-effectiveness ratio; **Lam** = Lamotrigine; **Li** = Lithium; **OLA** = Olanzapine;
PPPY = Per patient per year; **QALY** = Quality-adjusted life years; **QTP** = Quetiapine; **QTP XR** = Quetiapine fumarate extended-release tablets
USD = US dollars; **Val** = Valproate

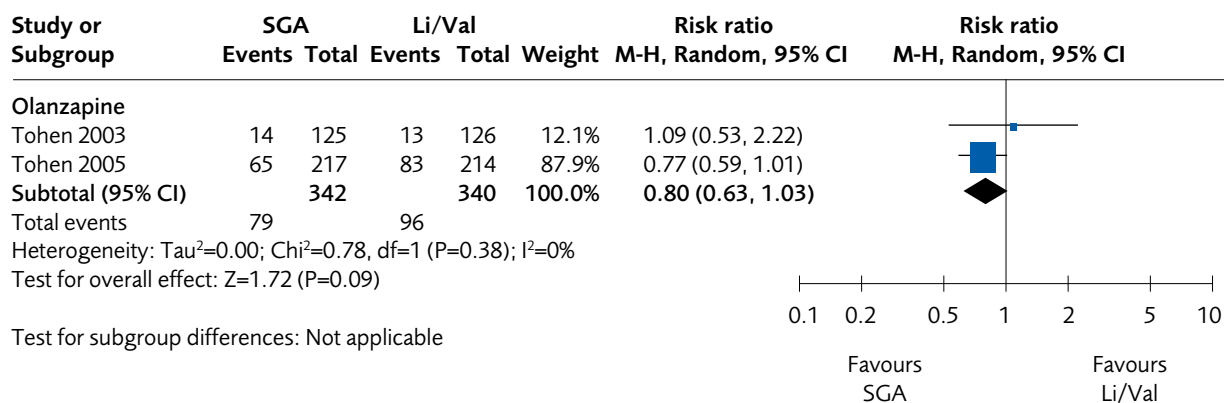
Incremental cost	Incremental effect	Cost-effectiveness	Study quality Further information Comments
Costs reported in USD year 2004 1 589 USD PPPY (OLA vs Li) 892 USD PPPY (OLA vs Lam)	0.004 QALYs PPPY (OLA vs Li) –0.023 QALYS PPPY (OLA vs Lam)	ICER: 374 500 USD per QALY (OLA vs Li) Lam has lower costs and better effect than OLA	The study was financed by, and various authors were employed by GSK (Lam). Limitations: Indirect comparison of OLA and Li (not based on systematic review). Clinical effect data of moderate risk of bias [24]. Applicability to the Swedish setting: Low
Costs reported in GBP year 2003–2004 –799 GBP (95% CI –1 824 GBP, 59 GBP)	–0.23 mood episodes (95% CI –0.34; –0.12)	ICER: OLA has lower costs and better effect than Li	Financed by, and various authors employed by, Eli Lilly and Company Ltd (OLA). Limitations: Does not include any costs or effects related to side effects. Clinical effect data of moderate risk of bias [29]. Applicability to the Swedish setting: Moderate
Costs reported in GBP year 2004–2005 3 010 GBP (OLA vs Li) 1 542 GBP (OLA vs Lam) 9 426 GBP (OLA vs Val)	–0.95 QALYs (OLA vs Li) –0.27 QALYs (OLA vs Lam) –0.34 QALYs (OLA vs Val)	ICER: Li, Lam or Val all have lower costs and better effects than OLA	Performed by independent HTA agency. Limitations: Network meta-analysis including studies of low quality. Applicability to the Swedish setting: Moderate
Costs reported in GBP year 2004–2005 –8 310 GBP (OLA vs Li) –20 617 GBP (OLA vs Lam) –6 973 GBP (OLA vs Val)	–0.73 QALYs (OLA vs Li) 0.13 QALYs (OLA vs Lam) 0.01 QALYs (OLA vs Val)	ICER: 11 359 GBP (Li vs OLA) OLA has lower costs and better effects than Lam and Val	Performed by independent HTA agency. Limitations: Network meta-analysis including studies of low quality. Applicability to the Swedish setting: Moderate
Costs reported in USD year 2007 –6 390 USD (per 1 000 patients over 2 years) (QTP XR + Li/DVP vs Placebo + Li/DVP)	51 QALYs (per 1 000 patients over 2 years) (QTP XR + Li/DVP vs Placebo + Li/DVP)	ICER: QTP + Li/DVP has lower costs and better effects than Placebo + Li/DVP	The study was financed by a grant from Astra Zeneca (QTP). Limitations: The clinical effect data is of moderate risk of bias [25,26]. Applicability to the Swedish setting: Low
Costs reported in USD year 2009 1 181 311 USD (per 1 000 patients over 2 years) (QTP XR + Li/DVP vs Placebo + Li/DVP) (only direct costs) –5 322 USD (per 1 000 patients over 2 years) (QTP XR+ Li/DVP vs Placebo+ Li/DVP) (both direct and indirect costs)	51 QALYs (per 1 000 patients over 2 years) (QTP XR + Li/DVP vs Placebo + Li/DVP)	ICER: 22 959 USD per QALY (only direct costs) When including both direct and indirect costs (QTP XR + Li/DVP has lower costs and better effect than Placebo + Li/DVP)	The study was financed by a grant from and two of the authors were also employed by Astra Zeneca (QTP). Limitations: The clinical effect data of moderate risk of bias [25,26,45]. Assumption of equal effect to QTP. Applicability to the Swedish setting: Low

Bilaga 2. Metaanalyser

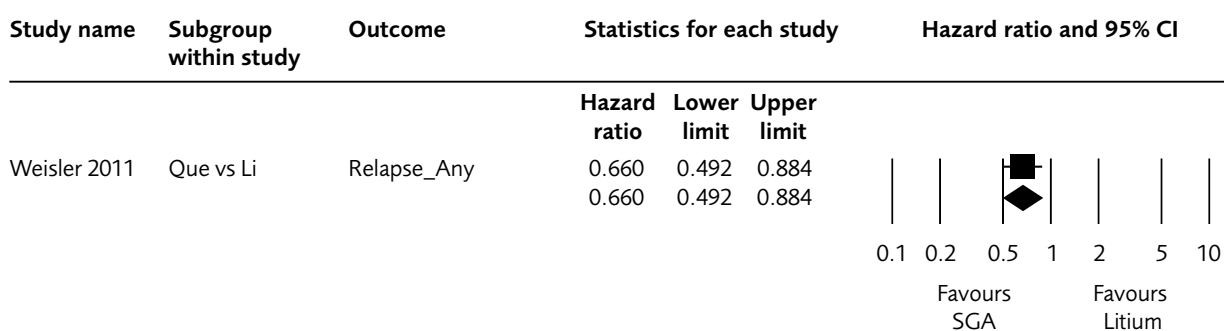
SGA mot litium



A. Olanzapin

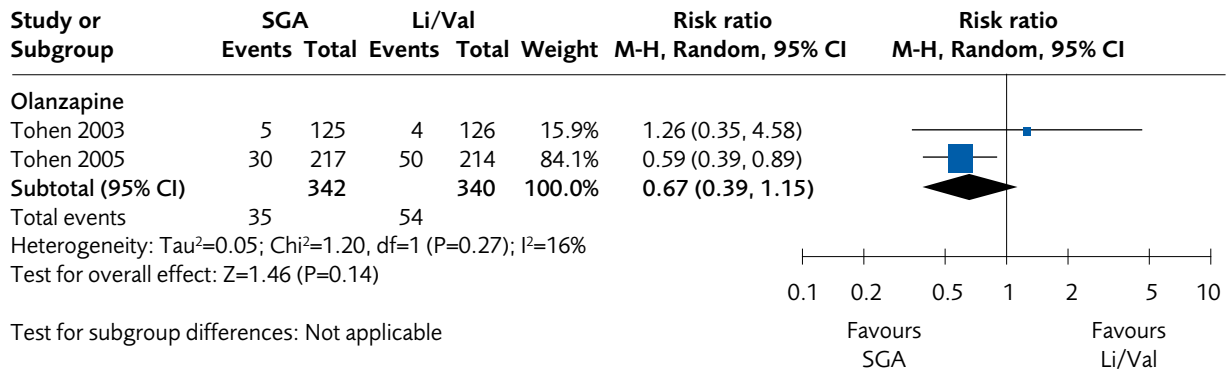


B. Quetiapin

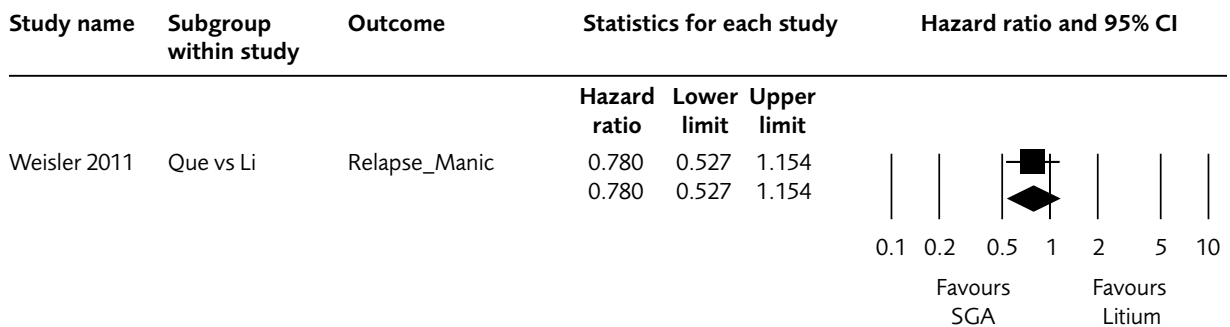


Figur 2 Återfall oberoende av polaritet. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med litium/valproat.

A. Olanzapin

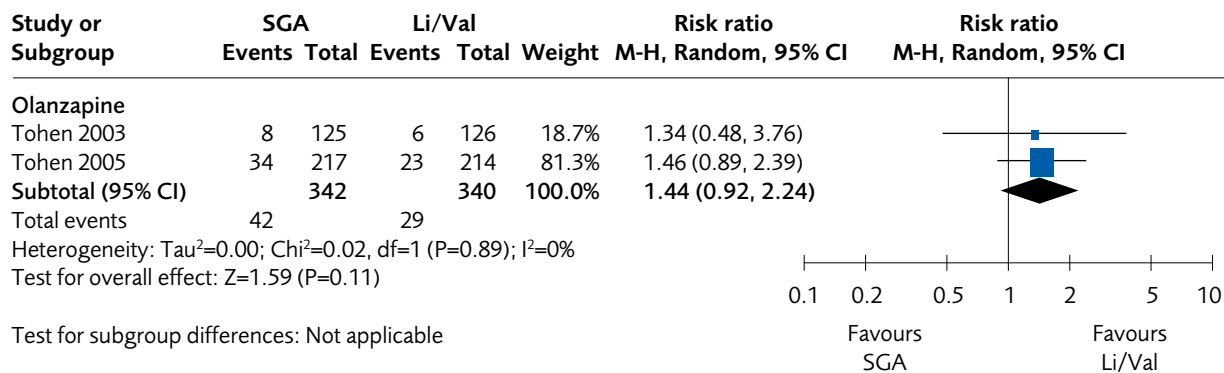


B. Quetiapin

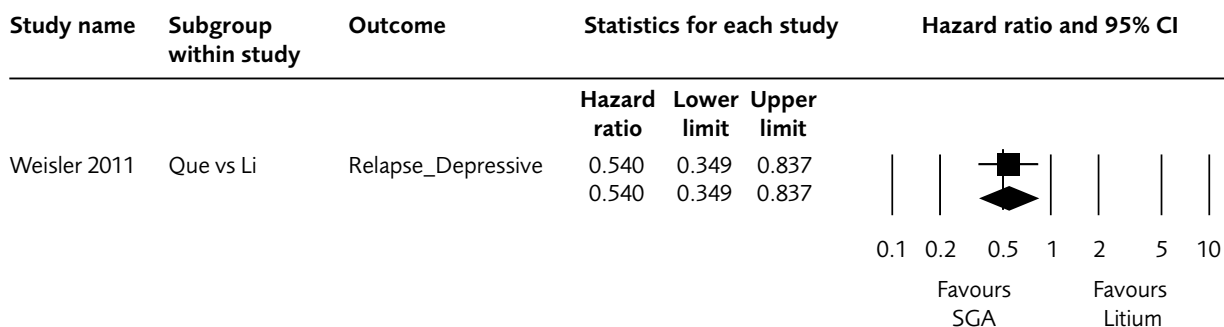


Figur 3 Återfall i mani. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med litium/valproat.

A. Olanzapin

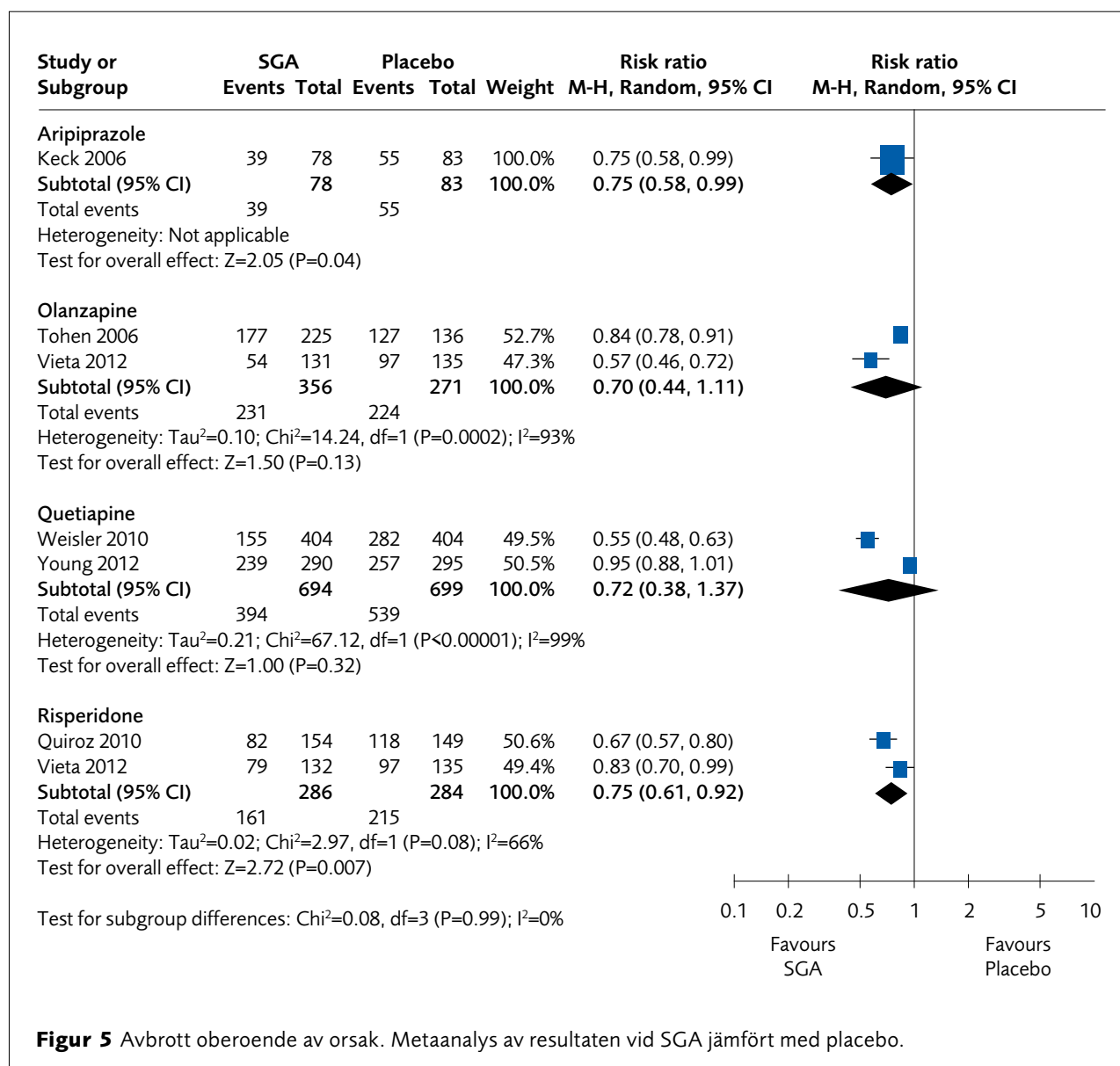


B. Quetiapin



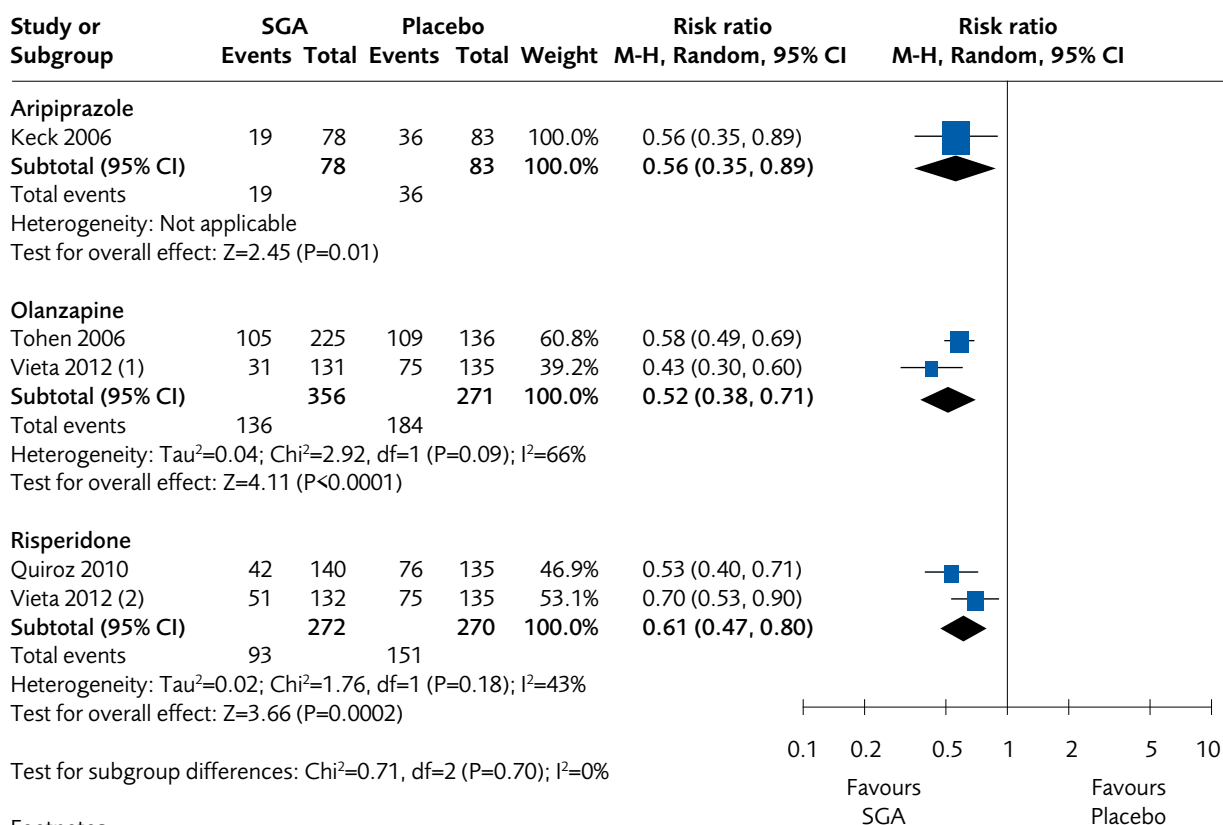
Figur 4 Återfall i depression. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med litium/valproat.

SGA mot placebo



Figur 5 Avbrott oberoende av orsak. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med placebo.

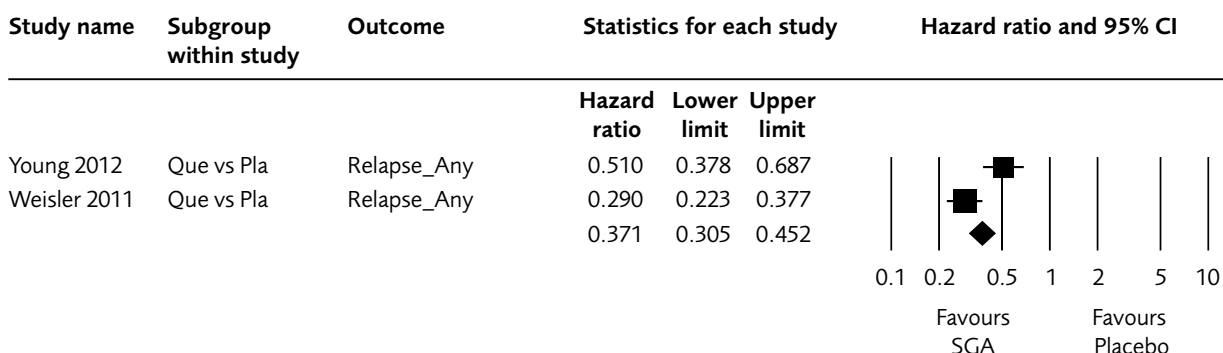
A. Aripiprazol, olanzapin och risperidon



Footnotes

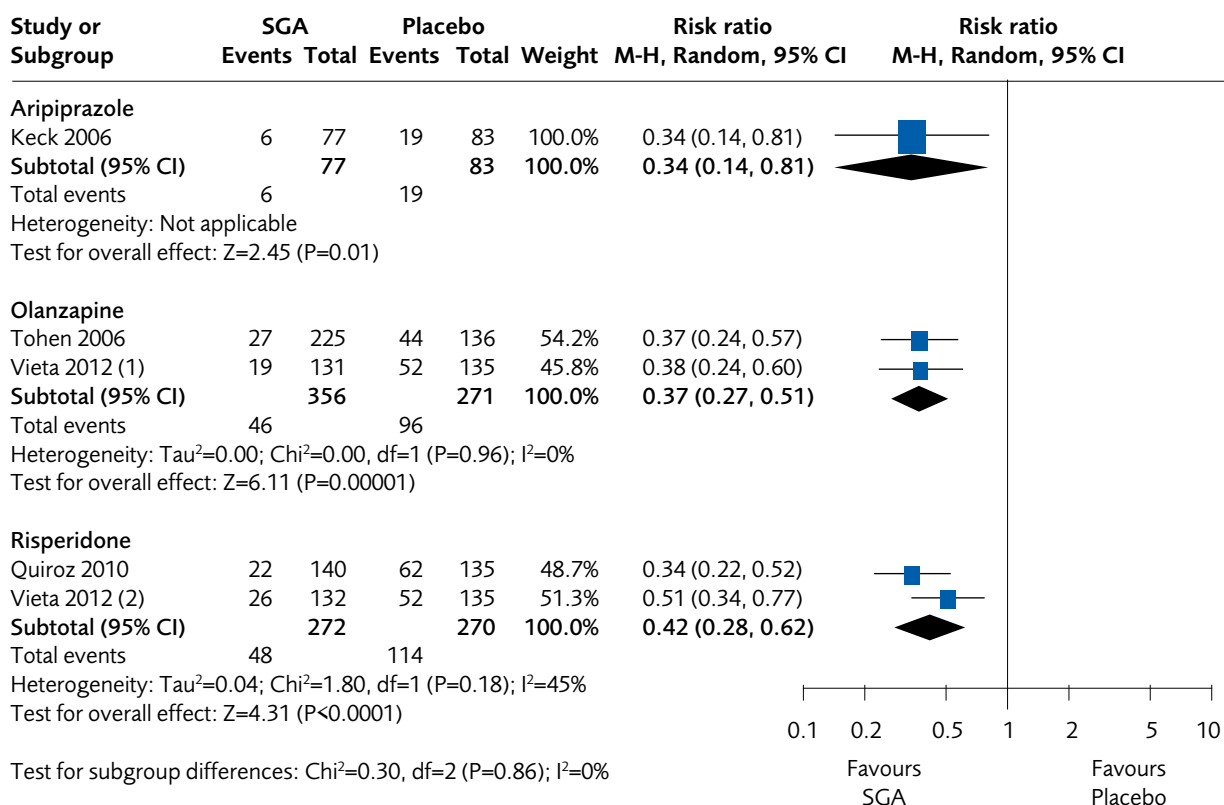
- (1) Olanzapine used as comparison group versus risperidone
(2) Same patients in placebo group as in olanzapine versus placebo

B. Quetiapin



Figur 6 Återfall oberoende av orsak. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med placebo.

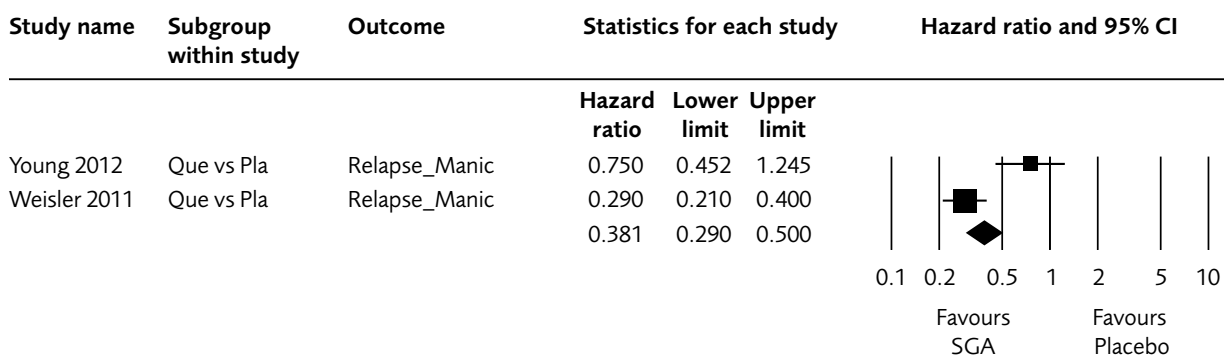
A. Aripiprazol, olanzapin och risperidon



Footnotes

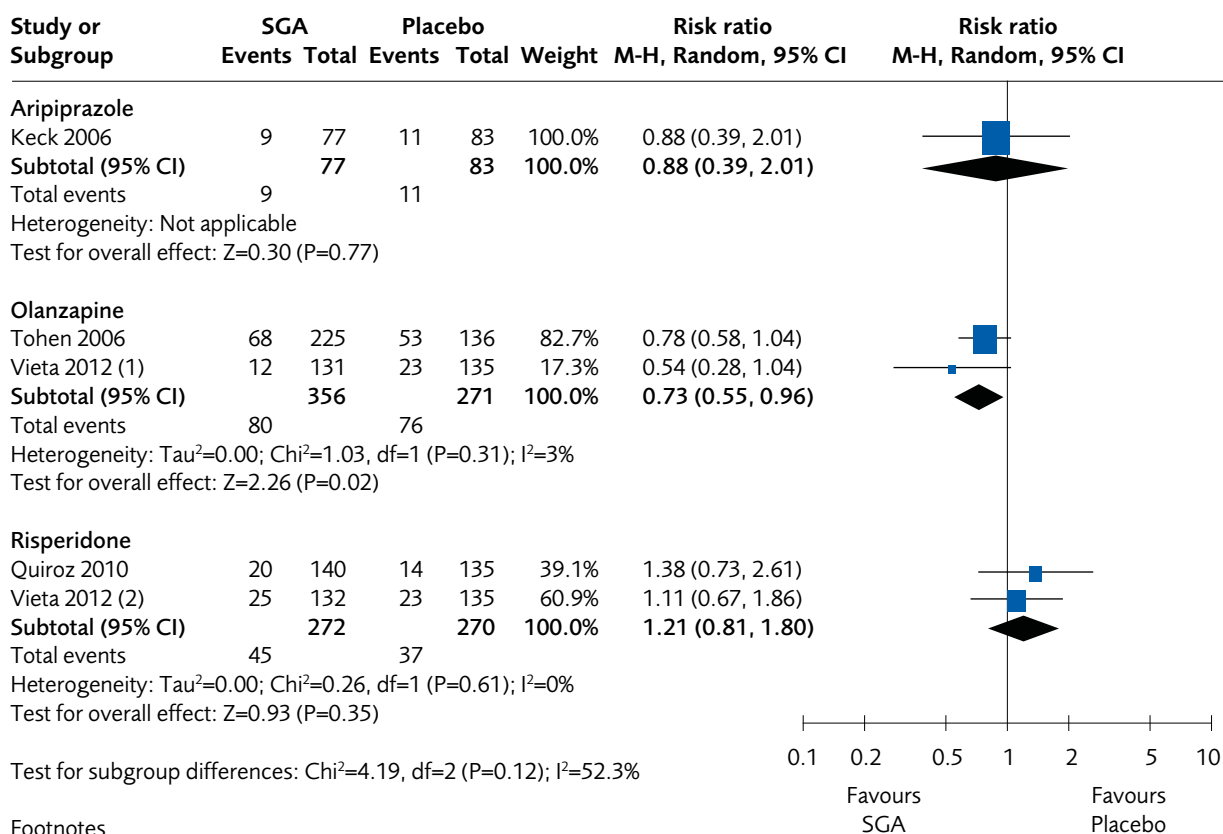
- (1) Olanzapine used as comparison group versus risperidone
(2) Same patients in placebo group as in olanzapine versus placebo

B. Quetiapin



Figur 7 Återfall i mani. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med placebo.

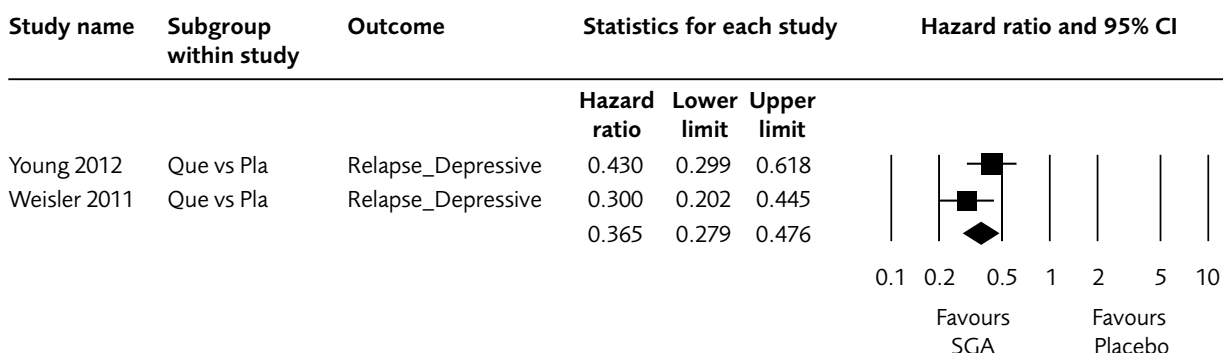
A. Aripiprazol, olanzapin och risperidon



Footnotes

- (1) Olanzapine used as comparison group versus risperidone
(2) Same patients in placebo group as in olanzapine versus placebo

B. Quetiapin



Figur 8 Återfall i depression. Metaanalys av resultaten vid SGA jämfört med placebo.

Bilaga 3. Sökstrategier

PubMed via NLM 27 January 2015

Title: Long-term treatment with anti-psychotic agents for bipolar disorder

Search terms	Items found
Population: patients with bipolar disorder	
1. "Bipolar Disorder"[Mesh:NoExp] OR bipolar[ti] OR manic depress*[ti] OR ((Bipolar[tiab] OR manodepress*[tiab] OR manic depress*[tiab] OR "Affective Psychosis"[tiab] OR "ultra-rapid cycling"[tiab] OR "Rapid Cycling"[tiab] OR "RCBD"[tiab] OR "DMX"[tiab] OR "Depressive Psychosis"[tiab] OR "Excited Psychosis"[tiab] OR "Hypomania"[tiab] OR "Mixed Depression"[tiab]) NOT (medline[SB] OR oldmedline[SB]))	40 768
Intervention: second generation antipsychotic or Zuclopentixol or Klonazepam	
2. "Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Clopenthixol"[Mesh] OR "Clopenthixol"[tiab] OR "Clonazepam"[Mesh] OR second generation antipsychotic*[tiab] OR "Clozapine"[Mesh] OR clozapin*[Title/Abstract] OR "olanzapine"[Substance Name] OR olanzapin*[Title/Abstract] OR "Risperidone"[Mesh] OR risperidon*[Title/Abstract] OR "ziprasidone"[Substance Name] OR ziprasidon*[Title/Abstract] OR "quetiapine"[Substance Name] OR quetiapin*[Title/Abstract] OR "aripiprazole "[Substance Name] OR aripiprazol*[Title/Abstract] OR "sertindole"[Substance Name] OR sertindol*[Title/Abstract] OR amisulpride[tiab] OR "paliperidone palmitate" [Supplementary Concept] OR "paliperidone"[tiab] OR "Haloperidol"[Mesh] OR "Haloperidol"[tiab] OR "Asenapine" [Supplementary Concept] OR "Asenapine"[tiab]	65 933
Intervention: long-term treatment	
3. "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Time Factors"[MeSH Terms] OR "Recurrence/prevention and control"[MeSH] OR "Long-Term Care"[Mesh] OR "Time"[Mesh] OR longterm[tiab] OR long-term[tiab] OR "long term"[tiab] OR "Longer-term"[tiab] OR maintenance[tiab] OR prophylactic[tiab] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "followup"[Title/Abstract] OR readmission[tiab] OR relaps*[tiab]	2 639 136
Combined sets	
4. 1 AND 2 AND 3	1 251
5. 4 NOT ("Congresses"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR Editorial [Publication Type])	1 217

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Title: Long-term treatment with anti-psychotic agents for bipolar disorder

Search terms		Items found
Population: patients with bipolar disorder		
1.	'bipolar depression'/mj OR 'bipolar disorder'/mj OR 'bipolar I disorder'/mj OR 'bipolar II disorder'/mj OR 'bipolar mania'/mj OR 'manic depressive psychosis'/exp/mj OR 'mixed mania and depression'/mj OR 'rapid cycling bipolar disorder'/mj OR bipolar:ti	35 750
Intervention: second generation antipsychotic or Zuclopentixol or Klonazepam		
2.	'neuroleptic agent'/dd_dt OR 'second generation antipsychotics':ti:ab OR 'clopenthixol'/mj OR 'clozapine'/mj OR 'olanzapine'/mj OR 'risperidone'/mj OR 'ziprasidone'/mj OR 'quetiapine'/mj OR 'aripiprazole'/mj OR 'sertindole'/mj OR 'amisulpride'/mj OR 'paliperidone'/mj OR 'haloperidol'/mj OR 'asenapine'/mj OR 'zuclopentixol'/mj OR ((second NEAR 1 generation NEAR antipsychotic*) OR clozapin* OR olanzapin* OR risperidon* OR ziprasidon* OR quetiapin* OR aripiprazol* OR "sertindole" OR amisulpride OR "paliperidone" OR "Haloperidol" OR "Asenapine" OR "Clopenthixol"):ti	71 990
Intervention: long-term treatment		
3.	'recurrent disease'/exp/dm_pc OR 'maintenance therapy'/de OR 'maintenance drug dose'/de OR 'follow up'/de OR 'long term care'/de OR Longterm:ti:ab OR long-term:ti:ab OR "long term":ti:ab OR "Longer-term":ti:ab OR maintenance:ti:ab OR prophylactic:ti:ab OR "follow up":ti:ab OR "follow-up":ti:ab OR "followup":ti:ab OR readmission:ti:ab OR relaps*:ti:ab OR Months:ti OR year*:ti	2 405 910
Combined sets		
4.	1 AND 2 AND 3	1 297
5.	4 NOT ('conference paper'/exp OR 'editorial'/exp OR 'erratum'/exp OR 'note'/exp OR 'short survey'/exp OR 'in vitro study'/exp OR 'model'/exp)	1 127

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Title: Long-term treatment with anti-psychotic agents for bipolar disorder

Search terms		Items found
Population: patients with bipolar disorder		
1.	DE "Bipolar Disorder" OR TI bipolar	20 934
Intervention: second generation antipsychotic or Zuclopentixol or Klonazepam		
2.	TX "second generation antipsychotic*" OR TX "Clopenthixol" OR DE "Clonazepam" OR TX "Clonazepam" OR DE "Clozapine" OR TX "Clozapine" OR DE "Olanzapine" OR TX "Olanzapine" OR DE "Risperidone" OR TX "Risperidone" OR TX ziprasidon* OR DE "Quetiapine" OR TX "Quetiapin*" OR DE "Aripiprazole" OR TX Aripiprazol* OR TX sertindol* OR TX amisulpride OR TX paliperidone OR DE "Haloperidol" OR TX Haloperidol OR TX Asenapine	23 231
Intervention: long-term treatment		
3.	DE "Followup Studies" OR DE "Relapse (Disorders)" OR DE "Long Term Care" OR DE "Time" OR DE "Treatment Duration" OR TX (Longterm OR long-term OR "long term" OR "Longer-term" OR maintenance OR prophylactic OR "follow up" OR "follow-up" OR "followup" OR readmission OR relaps*)	308 703
Combined sets		
4.	1 AND 2 AND 3	553
5.	4 NOT ((ZZ "bibliography") or (ZZ "column/opinion") or (ZZ "comment/reply") or (ZZ "editorial") or (ZZ "encyclopedia entry") or (ZZ "erratum/correction") or (ZZ "letter") or (ZZ "obituary") or (ZZ "poetry") or (ZZ "publication information") or (ZZ "reprint") or (ZZ "review-book") or (ZZ "review-media") or (ZZ "review-software & other")) AND Limiters - Population Group: Human	474

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Title: Long-term treatment with anti-psychotic agents for bipolar disorder

Search terms		Items found
Population: patients with bipolar disorder		
1.	"Bipolar Disorder"[Mesh:NoExp] OR bipolar[ti]	3 210
Intervention: second generation antipsychotic or Zuclopentixol or Klonazepam		
2.	"Antipsychotic Agents"[Mesh:Noexp] OR "Clonazepam"[Mesh] OR "Clopenthixol"[Mesh] OR "Clozapine"[Mesh] OR "Risperidone"[Mesh] OR "Haloperidol"[Mesh] OR ("second generation antipsychotic*" OR clozapin* OR olanzapin* OR risperidon* OR ziprasidon* OR quetiapin* OR aripiprazol* OR sertindole OR amisulpride OR paliperidone OR Haloperidol OR Asenapine OR Clopenthixol):ti,ab,kw	8 035
Intervention: long-term treatment		
3.	"Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Time Factors"[MeSH Terms] OR "Recurrence/prevention and control"[MeSh] OR "Long-Term Care"[Mesh] OR "Time"[Mesh] OR (Longterm OR long-term OR "long term" OR "Longer-term" OR maintenance OR prophylactic OR "follow up" OR "follow-up" OR "followup" OR readmission OR relaps*):ti,ab,kw	207 995
Combined sets		
4.	1 AND 2 AND 3	CDSR/3 DARE/9 Central/257 HTA/1 EED/9

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Bipolar disorder: long term treatment with second generation antipsychotics – Health economic aspects

Search terms		Items found
Population: patients with bipolar disorder		
1.	"Bipolar Disorder"[Mesh:NoExp] OR bipolar[ti] OR "manic depress*[ti] OR ((Bipolar[tiab] OR "manic depress*[tiab] OR "manic depress*[tiab] OR "Affective Psychosis"[tiab] OR "ultra-rapid cycling"[tiab] OR "Rapid Cycling"[tiab] OR "RCBD"[tiab] OR "DMX"[tiab] OR "Depressive Psychosis"[tiab] OR "Excited Psychosis"[tiab] OR "Hypomania"[tiab] OR "Mixed Depression"[tiab]) NOT (medline[SB] OR oldmedline[SB]))	40 654
Intervention: Second Generation Antipsychotics, zuclopentixol or Klonazepam		
2.	"Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Clopenthixol"[Mesh] OR "Clopenthixol"[tiab] OR "Clonazepam"[Mesh] OR second generation antipsychotic*[tiab] OR "Clozapine"[Mesh] OR clozapin*[Title/Abstract] OR "olanzapine"[Substance Name] OR olanzapin*[Title/Abstract] OR "Risperidone"[Mesh] OR risperidon*[Title/Abstract] OR "ziprasidone"[Substance Name] OR ziprasidon*[Title/Abstract] OR "quetiapine"[Substance Name] OR quetiapin*[Title/Abstract] OR "aripiprazole "[Substance Name] OR aripiprazol*[Title/Abstract] OR "sertindole"[Substance Name] OR sertindol*[Title/Abstract] OR amisulpride[tiab] OR "paliperidone palmitate" [Supplementary Concept] OR "paliperidone"[tiab] OR "Haloperidol"[Mesh] OR "Haloperidol"[tiab] OR "Asenapine" [Supplementary Concept] OR "Asenapine"[tiab]	65 950
Health economic aspects (NHS EED search filter, modified for PubMed)		
3.	((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	626 809
Combined sets		
4.	1 AND 2 AND 3	137

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Bipolar disorder: long term treatment with second generation antipsychotics – Health economic aspects

Search terms		Items found
Population: patients with bipolar disorder		
1.	'bipolar depression'/mj OR 'bipolar disorder'/mj OR 'bipolar I disorder'/mj OR 'bipolar II disorder'/mj OR 'bipolar mania'/mj OR 'manic depressive psychosis'/exp/mj OR 'mixed mania and depression'/mj OR 'rapid cycling bipolar disorder'/mj	24 453
Intervention: Second Generation Antipsychotics, zuclopenthixol or Klonazepam		
2.	'neuroleptic agent'/dd_dt OR 'second generation antipsychotics':ti:ab OR 'clopenthixol'/mj OR 'clozapine'/mj OR 'olanzapine'/mj OR 'risperidone'/mj OR 'ziprasidone'/mj OR 'quetiapine'/mj OR 'aripiprazole'/mj OR 'sertindole'/mj OR 'amisulpride'/mj OR 'paliperidone'/mj OR 'haloperidol'/mj OR 'asenapine'/mj OR 'zuclopenthixol'/mj	65 475
Health economic aspects (modified version of NHS EED search filter)		
3.	('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR Budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	652 651
4.	1 AND 2 AND 3	253

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Bipolar disorder: long term treatment with second generation antipsychotics –Health economic aspects

Search terms		Items found
Population: patients with bipolar disorder		
1.	DE "Bipolar Disorder" OR TI bipolar	20 959
Intervention: Second Generation Antipsychotics, zuclopentixol or Klonazepam		
2.	TX"second generation antipsychotic*" OR TX "Clopenthixol" OR DE "Clonazepam" OR TX "Clonazepam" OR DE "Clozapine" OR TX "Clozapine" OR DE "Olanzapine" OR TX "Olanzapine" OR DE "Risperidone" OR TX "Risperidone" OR TX ziprasidon* OR DE "Quetiapine" OR TX "Quetiapin*" OR DE "Aripiprazole" OR TX Aripiprazol* OR TX sertindol* OR TX amisulpride OR TX paliperidone OR DE "Haloperidol" OR TX Haloperidol OR TX Asenapine	23 251
Health economic aspects		
3.	(DE "Costs and Cost Analysis") OR (DE "Cost Containment") OR ("resource allocation" OR cost* OR financ* OR economic* OR pharmacoeconomic* OR pric* OR "willingness to pay" OR "qaly" OR "quality adjusted life years" OR "resource utilisation" OR "resource utilization" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "benefit cost" OR "cost effectiveness" OR "cost of illness" OR "cost analysis" OR "cost effective" OR "cost consequence" OR "cost consequences" OR "cost saving" OR "cost savings" OR "cost breakdown" OR "cost lowering" OR "cost estimate" OR "cost estimates" OR "cost variable" OR "cost variables" OR "cost allocation" OR "cost control" OR "cost control" OR "markov" OR "markow" OR "monte carlo" OR discount* OR expenditure* OR budget* OR afford* OR "willing to pay" OR "wtp" OR "icer")	259 919
Combined Sets		
4.	1 AND 2 AND 3	55

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Bipolar disorder: long term treatment with second generation antipsychotics – Health economic aspects

Search terms	Items found
Population: patients with bipolar disorder	
1. "Bipolar Disorder"[Mesh:NoExp] OR bipolar:ti	
Intervention: Second Generation Antipsychotics, zuclopentixol or Klonazepam	
2. "Antipsychotic Agents"[Mesh:Noexp] OR "Clonazepam"[Mesh] OR "Clopentixol"[Mesh] OR "Clozapine"[Mesh] OR "Risperidone"[Mesh] OR "Haloperidol"[Mesh] OR ("second generation antipsychotic*" OR clozapin* OR olanzapin* OR risperidon* OR ziprasidon* OR quetiapin* OR aripiprazol* OR "sertindole" OR amisulpride OR paliperidone OR Haloperidol OR Asenapine OR Clopentixol):ti,ab,kw	
Combined sets	
3. 1 AND 2 AND 3	HTA/76 EED/169

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Bilaga 4. Exkluderade studier

Excluded studies	Reason for exclusion
Ackenheil M, Beckmann H, Greil W, Hoffmann G, Markianos E, Raese J. Antipsychotic efficacy of clozapine in correlation to changes in catecholamine metabolism in man. <i>Adv Biochem Psychopharmacol</i> 1974;9:647-57.	Not relevant PICO
Alhamad AM. Clozapine: A mood stabilizer in chronic resistant bipolar affective disorder. <i>Arab Journal of Psychiatry</i> 2003;14:88-93.	Not relevant PICO
Amsterdam JD, Wang CH, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a randomized, parallel group, open-label trial. <i>J Affect Disord</i> 2009;112:219-30.	Not relevant PICO
Angst J, Sellaro R, Angst F. Long-term outcome and mortality of treated versus untreated bipolar and depressed patients: A preliminary report. <i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 1998;2:115-9.	Not relevant PICO
Aronson TA, Shukla S, Hirschowitz J. Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder. <i>Am J Psychiatry</i> 1989;146:77-80.	Not relevant PICO
Baldassano CF, Ballas CA, O'Reardon JP. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. <i>CNS Spectr</i> 2004;9:11-8.	Not relevant PICO
Baldessarini RJ. Treatment research in bipolar disorder: issues and recommendations. <i>CNS Drugs</i> 2002;16:721-9.	Not relevant PICO
Banov MD, Zarate CA, Tohen M, Scialabba D. Clozapine therapy in refractory affective disorders: Polarity predicts response in long-term follow-up. <i>J Clin Psychiatry</i> 1994;55:295-300.	Not relevant PICO
Bastiampillai TJ, Reid CE, Dhillon R. The long-term effectiveness of clozapine and lamotrigine in a patient with treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. <i>J Psychopharmacol</i> 2010;24:1834-6.	Not relevant PICO
Bellantuono C, Nicoli M, Imperadore G, Vampini C. Quetiapine in Bipolar Disorder: A systematic review of the international studies. <i>Riv Psichiatri</i> 2006;41:1-9.	Review
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. <i>J Affect Disord</i> 2012;138:247-58.	Not relevant PICO
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. <i>J Psychopharmacol</i> 2009;23:574-91.	Review
Bobo WV, Shelton RC. Risperidone long-acting injectable (Risperdal Consta(R)) for maintenance treatment in patients with bipolar disorder. <i>Expert Rev Neurother</i> 2010;10:1637-58.	Not relevant PICO
Bond DJ, Pratoomsri W, Yatham LN. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. <i>Acta Psychiatr Scand Suppl</i> 2007;3-16.	Not relevant PICO
Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and Tolerability of Lamotrigine for Bipolar Disorder. <i>Drug Safety</i> 2004;27:173-184.	Not relevant PICO
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. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2003;60:392-400.	Not relevant PICO
Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: Current research and practice and future directions. <i>Bipolar Disord</i> 2009;11:20-33.	Not relevant PICO
Bowden CL. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005;66 Suppl 3:12-9.	Not relevant PICO
Bowden CL. Valproate. <i>Bipolar Disord</i> 2003;5:189-202.	Not relevant PICO
Brar JS, Parepally H, Chalasani L, Gopalani A, Appel N, Chengappa KN. The impact of olanzapine on tardive dyskinetic symptoms in a state hospital population. <i>Ann Clin Psychiatry</i> 2008;20:139-44.	Not relevant PICO
Bräunig P, Sacchetti E, Medori R. Risperidone long-acting injectable for maintenance therapy in bipolar disorder: An open-label pilot study. <i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 2008;12:74-7.	Not relevant PICO
Brooks JO. Correlates of ziprasidone adherence in the maintenance treatment of bipolar disorder: Analysis of step-BD data. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2011;36:S422.	Not relevant PICO
Brown ES, Beard L, Dobbs L, Rush AJ. Naltrexone in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. <i>Depress Anxiety</i> 2006;23:492-495.	Not relevant PICO

Excluded studies	Reason for exclusion
Burgess Sally SA, Geddes J, Hawton Keith KE, Taylor Matthew J, Townsend E, Jamison K, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2001.	Not relevant PICO
Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. <i>Am J Psychiatry</i> 1996;153:759-64.	Not relevant PICO
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. <i>Am J Psychiatry</i> 2005;162:2152-61.	Not relevant PICO
Carta MG, Zairo F, Mellino G, Hardoy MC, Vieta E. An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients. <i>Clin Pract Epidemiol Ment Health</i> 2006;2:19.	Not relevant PICO
Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. <i>J Clin Psychiatry</i> 2006;67:461-7.	Not relevant PICO
Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2012;27:76-90.	Review
Chou JC, Fazzio L. Maintenance treatment of bipolar disorder: Applying research to clinical practice. <i>J Psychiatr Pract</i> 2006;12:283-99.	Not relevant PICO
Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2003;64:451-8.	Not relevant PICO
Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>J Psychopharmacol</i> 2010;24:1729-38.	Review
Cipriani A, Rendell Jennifer M, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2009.	Review
Citrome L. Ziprasidone HCl capsules for the adjunctive maintenance treatment of bipolar disorder in adults. <i>Expert Rev Neurother</i> 2010;10:1031-7.	Not relevant PICO
Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. <i>J Clin Psychiatry</i> 2007;68 Suppl 9:4-9.	Not relevant PICO
Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. <i>Prim Care Companion CNS Disord</i> 2011;13.	Review
Correll CU. The role of antipsychotics and mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. <i>Giornale Italiano di Psicopatologia/Italian Journal of Psychopathology</i> 2011;17:341-51.	Not relevant PICO
Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2010;13:5-14. Epub 2009 Jul 29.	Abstract
De Fazio P, Girardi P, Maina G, Mauri MC, Mauri M, Monteleone P, et al. Aripiprazole in acute mania and long-term treatment of bipolar disorder: a critical review by an Italian working group. <i>Clin Drug Investig</i> 2010;30:827-41.	Review
Degenhardt EK, Gatz JL, Jacob J, Tohen M. Predictors of relapse or recurrence in bipolar I disorder. <i>J Affect Disord</i> 2012;136:733-9.	Not relevant PICO
Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. <i>BMC Psychiatry</i> 2007;7:40.	Review
Dhillon S. Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. <i>Drugs</i> 2012;72:133-62.	Review
Dikeos D, Badr MG, Yang F, Pesek MB, Fabian Z, Tapia-Paniagua G, et al. Twelve-month prospective, multinational, observational study of factors associated with recovery from mania in bipolar disorder in patients treated with atypical antipsychotics. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2010;11:667-76.	Not relevant PICO
Dubovsky SL, Dubovsky AN. Ziprasidone for maintenance treatment of bipolar I disorder in adults. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2011;12:817-24.	Not relevant PICO
El-Mallakh RS, Marcus R, Baudalet C, McQuade R, Carson WH, Owen R. A 40-week double-blind aripiprazole versus lithium follow-up of a 12-week acute phase study (total 52 weeks) in bipolar I disorder. <i>J Affect Disord</i> 2012;136:258-66.	Not relevant PICO
Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, Schmidt F. Treatment of psychotic symptoms in bipolar disorder with aripiprazole monotherapy: a meta-analysis. <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2009;8:27.	Review

Excluded studies	Reason for exclusion
Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2009;8:16.	Review
Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2008;11:999-1029.	Not relevant PICO
Gao K, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005;66:1376-85.	Not relevant PICO
Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2008;28:203-9.	Review
Gao KM, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression (Provisional abstract). <i>J Clin Psychiatry</i> 2005;1376-85.	Abstract
Geddes JR, Briess D. Bipolar disorder. <i>Clin Evid (Online)</i> ; 2007.	Review
Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Morriss R, Alder N, Juszczak E, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar i disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. <i>Lancet</i> 2010;375:385-95.	Not relevant PICO
Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. <i>J Clin Psychiatry</i> 2008;69:666-73.	Review
Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. <i>Bipolar Disord</i> 2006;8:207-20.	Not relevant PICO
Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. <i>CNS Drugs</i> 2012;26:403-20.	Not relevant PICO
Hardoy MC, Hardoy MJ, Carta MG, Cabras PL. Gabapentin as a promising treatment for antipsychotic-induced movement disorders in schizoaffective and bipolar patients. <i>J Affect Disord</i> 1999;54:315-7.	Not relevant PICO
Kane JM. Tardive dyskinesia in affective disorders. <i>J Clin Psychiatry</i> 1999;60 Suppl 5:43-7; discussion 48-9.	Not relevant PICO
Kapfhammer HP, Klier CM. Bipolar affective disorders in pregnancy and puerperium. New developments in diagnostics and treatment. <i>Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie</i> 2009;10:32-6.	Not relevant PICO
Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. <i>J Clin Psychiatry</i> 2007;68:1480-91.	High risk of bias
Littlejohn R, Leslie F, Cookson J. Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. <i>Br J Psychiatry</i> 1994;165:827-9.	Not relevant PICO
Malempati RN, Bond DJ, Kunz M, Malemati C, Cheng A, Yatham LN. Long-term efficacy of risperidone long-acting injectable in bipolar disorder with psychotic features: a prospective study of 3-year outcomes. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2011;26:146-50.	Not relevant PICO
Malhi GS, Berk M, Bourin M, Ivanovski B, Dodd S, Lagopoulos J, et al. A typical mood stabilizers: a "typical" role for atypical antipsychotics. <i>Acta Psychiatr Scand Suppl</i> 2005:29-38.	Not relevant PICO
Mannion L, Carney PA, Sloan D, O'Toole R. Depot antipsychotic prophylaxis in bipolar affective disorder. <i>Ir J Psychol Med</i> 1999;16:64-6.	Not relevant PICO
Marino J, English C, Caballero J, Harrington C. The role of paliperidone extended release for the treatment of bipolar disorder. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2012;8:181-9.	Not relevant PICO
Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2008;23:417-24.	Not relevant PICO
McConville B, Carrero L, Sweitzer D, Potter L, Chaney R, Foster K, et al. Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2003;13:75-82.	Not relevant PICO
McCormack PL, Wiseman LR. Olanzapine: a review of its use in the management of bipolar I disorder. <i>Drugs</i> 2004;64:2709-26.	Review
McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. <i>J Affect Disord</i> 2010;126:358-65.	Not relevant PICO
McIntyre RS, Mancini DA, Srinivasan J, McCann S, Konarski JZ, Kennedy SH. The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2004;11:e218-26.	Not relevant PICO

Excluded studies	Reason for exclusion
McIntyre RS, Yoon J, Jerrell JM, Liauw SS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar disorder: a review of available evidence. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2011;7:319-23.	Review
McIntyre RS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A review. <i>Clin Ther</i> 2010;32 Suppl 1:S32-8.	Review
Milev R, Abraham G, Zaheer J. Add-on quetiapine for bipolar depression: a 12-month open-label trial. <i>Can J Psychiatry</i> 2006;51:523-30.	Not relevant PICO
Montanes Rada F, de Lucas Taracena MT. [Efficacy of gabapentin in a sample of bipolar patients]. <i>Actas Esp Psiquiatr</i> 2001;29:386-9.	Not relevant PICO
Montgomery P, Richardson Alexandra J. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . John Wiley & Sons, Ltd; 2008.	Not relevant PICO
Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Ahrens B. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry. <i>Can J Psychiatry</i> 2003;48:433-9.	Not relevant PICO
Mundo E, Cattaneo E, Zanoni S, Altamura AC. The use of atypical antipsychotics beyond psychoses: efficacy of quetiapine in bipolar disorder. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2006;2:139-48.	Not relevant PICO
Muzina DJ, Calabrese JR. Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2005;39:652-61.	Not relevant PICO
Muzina DJ. Treatment and prevention of mania in bipolar I disorder: focus on aripiprazole. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2009;5:279-88.	Not relevant PICO
Narasimhan M, Bruce TO, Masand P. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2007;3:579-87.	Review
National Horizon Scanning C. Risperidone long-acting injection (Risperdal Consta) for prevention of recurrent episodes in bipolar 1 disorder (Structured abstract). In: Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). National Horizon Scanning Centre (NHSC); 2009.	Abstract
Nemeroff CB, Lieberman JA, Weiden PJ, Harvey PD, Newcomer JW, Schatzberg AF, et al. From clinical research to clinical practice: A 4-year review of ziprasidone. <i>Primary Psychiatry</i> 2005;12:1-19.	Not relevant PICO
Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Hum Psychopharmacol</i> 2008;23:87-94.	Not relevant PICO
Ng F, Dodd S, Berk M. Atypical antipsychotics for bipolar disorder: Overblown or blown over? <i>Clin Psychopharmacol Neurosci</i> 2007;5:53-64.	Not relevant PICO
Novick D, Reed C, Haro JM, Gonzalez-Pinto A, Perrin E, Aguado J, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the EMBLEM Study: translation of randomized controlled trial findings into clinical practice. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2010;25:257-63.	Not relevant PICO
Olanzapine: new indication. Prevention of bipolar disorder: unconvincing trials. <i>Prescrire Int</i> 2005;14:140-2.	Not relevant PICO
Pae CU, Kim TS, Kim JJ, Lee SJ, Lee CU, Lee C, et al. Long-term treatment of adjunctive quetiapine for bipolar mania. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 2005;29:763-6.	Not relevant PICO
Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson GA, Naylor MW, Janicak PG. A one-year open-label trial of risperidone augmentation in lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2006;16:336-50.	Not relevant PICO
Pini S, Abelli M, Cassano GB. The role of quetiapine in the treatment of bipolar disorder. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2006;7:929-40.	Not relevant PICO
Rahman Z, Fyans P, Eudicone JM, Forbes RA, Baker RA, Carlson BX. Effect of aripiprazole in combination with lamotrigine in the long-term maintenance of patients with bipolar i disorder (CN138-392). <i>Bipolar Disord</i> 2011;13:79-80.	Not relevant PICO
Rosa AR, Franco C, Torrent C, Comes M, Cruz N, Horga G, et al. Ziprasidone in the treatment of affective disorders: a review. <i>CNS Neurosci Ther</i> 2008;14:278-86.	Review
Roy M, Stip E, Black D, Lew V, Langlois R. [Cerebellar degeneration following acute lithium intoxication]. <i>Rev Neurol (Paris)</i> 1998;154:546-8.	Not relevant PICO
Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P. Oral ziprasidone in the treatment of patients with bipolar disorders: a critical review. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 2011;4:163-79.	Review
Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. <i>Bipolar Disord</i> 2008;10:662-71.	Not relevant PICO

Excluded studies	Reason for exclusion
Sajatovic M, Madhusoodanan S, Fuller MA, Aulakh L, Keaton DB. Risperidone for bipolar disorders. <i>Expert Rev Neurother</i> 2005;5:177-87.	Not relevant PICO
Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> 2006;8:232-241.	Not relevant PICO
Savas HA, Yumru M, Kaya MC, Selek S. Atypical antipsychotics as "mood stabilizers": a retrospective chart review. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 2007;31:1064-7.	Not relevant PICO
Severus E, Schaaff N, Moller HJ. State of the art: treatment of bipolar disorders. <i>CNS Neurosci Ther</i> 2012;18:214-8.	Not relevant PICO
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. <i>Bipolar Disord</i> 2007;9:394-412.	Review
Spinelli MG. Postpartum psychosis: detection of risk and management. <i>Am J Psychiatry</i> 2009;166:405-8.	Not relevant PICO
Stoner SC, Pace HA. Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic. <i>Clin Ther</i> 2012;34:1023-40.	Review
Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005;66:870-86.	Not relevant PICO
Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. <i>Biol Psychiatry</i> 1992;32:270-80.	Not relevant PICO
Suppes T, Ozcan ME, Carmody T. Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. <i>Bipolar Disord</i> 2004;6:329-32.	Not relevant PICO
Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. <i>Am J Psychiatry</i> 1999;156:1164-9.	Not relevant PICO
Surja AA, Tamas RL, El-Mallakh RS. Antipsychotic medications in the treatment of bipolar disorder. <i>Curr Drug Targets</i> 2006;7:1217-24.	Not relevant PICO
Tang C-S, Yeh C-B, Huang Y-S, Wang L-J, Chou W-J, Chou M-C, et al. Long-term effectiveness of aripiprazole in adolescents and young adults with bipolar disorder: A naturalistic study. <i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 2010;14:252-6.	Not relevant PICO
Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2010;121:404-14. Epub 2009 Dec 2.	Review
Tsai AC, Rosenlicht NZ, Jureidini JN, Parry PI, Spielmans GI, Healy D. Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. <i>PLoS Med</i> 2011;8:e1000434.	Review
Tsai SYM, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. <i>J Affect Disord</i> 2001;64:185-193.	Not relevant PICO
Vestergaard P, Aagaard J. Five-year mortality in lithium-treated manic-depressive patients. <i>J Affect Disord</i> 1991;21:33-38.	Not relevant PICO
Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. <i>Bipolar Disord</i> 2005;7 Suppl 4:21-33.	Not relevant PICO
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. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2011;14:1029-49.	Not relevant PICO
Vieta E, Nieto E, Autet A, Rosa AR, Goikolea JM, Cruz N, et al. A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2008;9:219-24.	Not relevant PICO
Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. <i>Bipolar Disord</i> 2010;12:230-43.	Not relevant PICO
Vieta E, Owen R, Baudalet C, McQuade RD, Sanchez R, Marcus RN. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. <i>Curr Med Res Opin</i> 2010;26:1485-96.	Not relevant PICO

Excluded studies	Reason for exclusion
Vieta E, Ros S, Goikolea JM, Benabarre A, Popova E, Comes M, et al. An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005;66:575-8.	Not relevant PICO
Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. <i>Am J Psychiatry</i> 2007;164:1817-24; quiz 1923.	Not relevant PICO
Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. <i>Eur Psychiatry</i> 2012;27:129-41.	Not relevant PICO
Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, 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 2009. <i>Bipolar Disord</i> 2009;11:225-55.	Not relevant PICO
Yatham LN. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. <i>J Affect Disord</i> 2011;128 Suppl 1:S21-8.	Review
Yatham LN. Atypical antipsychotics for bipolar disorder. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2005;28:325-47.	Not relevant PICO
Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2011;36:375-89.	Not relevant PICO
Yoon B, Bahk W, Min K, Jon D, Shin Y, Lee S. Switching from olanzapine to ziprasidone in patients with bipolar disorder: A 24-weeks, multi-center open-label trial. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2011;21:S428.	Not relevant PICO
Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: Review and recommendations. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 2004;12:342-57.	Review
Zarate CA, Jr., Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? <i>J Clin Psychiatry</i> 1995;56:108-12.	Not relevant PICO
Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2011;21:600-20.	Review
Zupancic ML. Role of atypical antipsychotics in rapid cycling bipolar disorder: a review of the literature. <i>Ann Clin Psychiatry</i> 2011;23:141-9.	Review

Excluded health economic studies

Excluded studies	Reason for exclusion
Andrade C. Antidepressant action of atypical antipsychotics: focus on ziprasidone monotherapy, with a few twists in the tale. <i>J Clin Psychiatry</i> 2013;74:e193-6.	Not health economic study
Bridle C, Palmer S, Bagnall AM, Darba J, Duffy S, Sculpher M, et al. A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. <i>Health Technol Assess</i> 2004;8:iii-iv, 1-187.	Not relevant PICO
Brook RA, Kleinman NL, Rajagopalan K. Employee costs before and after treatment initiation for bipolar disorder. <i>Am J Manag Care</i> 2007;13:179-86.	Not relevant study design
Caresano C, Di Sciascio G, Fagiolini A, Maina G, Perugi G, Ripellino C, et al. Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of patients with bipolar I disorder with mixed episodes in an Italian context. <i>Adv Ther</i> 2014;31:873-90.	Not relevant PICO
Caro JJ, Huybrechts KF, Xenakis JG, O'Brien JA, Rajagopalan K, Lee K. Budgetary impact of treating acute bipolar mania in hospitalized patients with quetiapine: an economic analysis of clinical trials. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22:2233-42.	Not relevant PICO
Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in bipolar disorder. <i>Curr Med Res Opin</i> 2004;20:139-54.	Not relevant PICO
Dilla T, Prieto L, Ciudad A, Sacristán JA. Análisis económico de la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. <i>Actas Esp Psiquiatr</i> 2004;32:269-79.	Review
Ekman M, Lindgren P, Miltenburger C, Meier G, Locklear JC, Chatterton ML. Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30:513-30.	Not relevant PICO

Excluded studies	Reason for exclusion
Fajutrao L, Paulsson B, Liu S, Locklear J. Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. <i>Clin Ther</i> 2009;31 Pt 11456-68.	Not relevant PICO
Fleurence RL, Dixon JM, Revicki DA. Economics of atypical antipsychotics in bipolar disorder: a review of the literature. <i>CNS Drugs</i> 2006;20:591-9.	Review
Fung V, Price M, Busch AB, Landrum MB, Fireman B, Nierenberg A, et al. Adverse clinical events among medicare beneficiaries using antipsychotic drugs: linking health insurance benefits and clinical needs. <i>Med Care</i> 2013;51:614-21.	Not relevant PICO
Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. <i>Lancet</i> 2013;381:1672-82.	Not health economic study
Geddes J, Hinds C, Rendell J, Gardiner A, Voysey M, Attenburrow MJ, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine versus quetiapine monotherapy in bipolar depression: A randomized placebo controlled trial (CEQUEL). <i>Neuropsychopharmacology</i> 2014;39S371.	Not health economic study, only abstract
Gianfrancesco F, Pesa J, Wang RH. Comparison of mental health resources used by patients with bipolar disorder treated with risperidone, olanzapine, or quetiapine. <i>J Manag Care Pharm</i> 2005;11:220-30.	Not relevant study design
Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valenti M, Undurraga J, et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. <i>J Affect Disord</i> 2013;144:191-8.	Not health economic study
Goswami U, Rao H. Clinical and cost-effectiveness of risperidone long acting injection (RLAI) in the treatment of severe bipolar/schizoaffective disorders. <i>Bipolar Disord</i> 2009;11:45-46.	Only abstract
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 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2013;14:154-219.	Not health economic study
Halpern R, Nadkarni A, Kalsekar I, Nguyen H, Song R, Baker RA, et al. Medical costs and hospitalizations among patients with depression treated with adjunctive atypical antipsychotic therapy: an analysis of health insurance claims data. <i>Ann Pharmacother</i> 2013;47:933-45.	Not relevant PICO
Jiang Y, Ni W, McGinnis JJ. Comparison of health services use associated with ziprasidone and olanzapine among schizophrenia and bipolar disorder patients in the USA. <i>Clin Drug Investig</i> 2014;34:491-9.	Not relevant study design
Jing Y, Ammerman D, Kim E, Pikalov A, Tran QV. Healthcare costs associated with treatment of bipolar disorder using a mood stabilizer plus adjunctive aripiprazole, quetiapine, risperidone, olanzapine or ziprasidone (CN138-509). <i>Bipolar Disord</i> 2009;11:50-1.	Only abstract
Jing Y, Kim E, Pikalov A, Tran QV. Health care costs associated with treatment of bipolar disorder using a mood stabilizer plus adjunctive aripiprazole, quetiapine, risperidone, olanzapine or ziprasidone. <i>Value in Health</i> 2009;12:A175.	Only abstract
Jing Y, Kim E, You M, Pikalov A, Tran QV. Healthcare costs associated with treatment of bipolar disorder using a mood stabilizer plus adjunctive aripiprazole, quetiapine, risperidone, olanzapine or ziprasidone. <i>J Med Econ</i> 2009;12:104-13.	Not relevant PICO
Kim E, You M, Pikalov A, Van-Tran Q, Jing Y. One-year risk of psychiatric hospitalization and associated treatment costs in bipolar disorder treated with atypical antipsychotics: a retrospective claims database analysis. <i>BMC Psychiatry</i> 2011;116.	Not relevant PICO
Kulikov A, Komarov I. Budget impact analysis of quetiapine versus aripiprazole or olanzapine on the top of standard therapy in the treatment of bipolar disorder in Russian Federation. <i>Value in Health</i> 2013;16:A58.	Only abstract
Kulikov A, Komarov I. The cost-effectiveness of quetiapine, aripiprazole or olanzapine in patients with bipolar depression in the Russian Federation. <i>Value in Health</i> 2013;16:A62.	Only abstract
Kulikov A, Komarov I. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics as treatment for patients with bipolar disorder (episodes of mania): A comparison between quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone and ziprasidone in the Russian health care. <i>Value in Health</i> 2013;16:A61-A62.	Only abstract
Lachaine J, Beauchemin C, Mathurin K, Gilbert D, Beillat M, Corson H. Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder in Canada. <i>Value in Health</i> 2012;15:A88.	Only abstract
Lachaine J, Beauchemin C, Mathurin K, Gilbert D, Beillat M. Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar disorder in Canada. <i>BMC Psychiatry</i> 2014;1416.	Not relevant PICO
Lebmeier M, Dudley E, Pericleous L, Treur M. The cost-effectiveness of aripiprazole in patients with bipolar I disorder in the UK. <i>Value in Health</i> 2010;13:A451.	Only abstract

Excluded studies	Reason for exclusion
Li SC, Aggarwal SK. Estimation of resource utilisation difference between lithium and valproate treatment groups from the VALID study. <i>J Med Econ</i> 2011;14:350-6.	Not relevant PICO
Locklear JC, Alemayehu B, Brody RS, Chavoshi S, Tunceli O, Kern D, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization and costs in patients with bipolar disorder, newly treated with extended release or immediate release quetiapine fumarate using US healthcare administrative claims data. <i>Clin Ther</i> 2013;35:1923-32.	Not relevant study design
Locklear JC, Wahlqvist P, Gustafsson U, Udd M, Fajutrao L, Eriksson H. Impact of extended-release quetiapine fumarate on hospitalization length and cost in schizophrenia and bipolar disorder patients: a retrospective, hospital-based, US-cohort analysis. <i>J Comp Eff Res</i> 2014;3:335-44.	Not relevant study design
Mohiuddin S. A systematic and critical review of model-based economic evaluations of pharmacotherapeutics in patients with bipolar disorder. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2014;12:359-72.	Review
Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, Sanger TM, Risser R, Tohen MF, et al. Economic, clinical, and quality-of-life outcomes associated with olanzapine treatment in mania. Results from a randomized controlled trial. <i>J Affect Disord</i> 2002;69:109-18.	Not relevant PICO
O'Day K, Hassan M, Rajagopalan K, Meyer K, Denno MS, Loebel A. Cost-effectiveness analysis of lurasidone versus quetiapine XR in patients with bipolar depression. <i>Value in Health</i> 2014;17:A216.	Only abstract
Park J. Assessment of the impact of second-generation antipsychotics in medical patients with bipolar disorder using panel data fixed effect models. Vol. 70, ProQuest Information & Learning, US, 2010.	Grey literature
Patel NC, Crismon ML, Pondrom M. Rehospitalization rates of patients with bipolar disorder discharged on a mood stabilizer versus a mood stabilizer plus an atypical or typical antipsychotic. <i>J Behav Health Serv Res</i> 2005;32:438-45.	Not relevant study design
Pelletier E, Smith D, Hassan M, Kim J, Alemayehu B. Cost analysis in managed care plans for patients with bipolar depression who initiated therapy with quetiapine XR and aripiprazole. <i>J Pharm Pract</i> 2010;23:154.	Only abstract
Pelletier E, Hassan M, Alemayehu B, Smith D, Kim J. Bipolar disorder healthcare costs for quetiapine extended-release versus aripiprazole. <i>Am J Pharm Benefits</i> 2013;5(3).	Not relevant study design
Plosker GL. Quetiapine: a pharmacoeconomic review of its use in bipolar disorder. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30:611-31.	Review
Qiu Y, Christensen DB, Fu AZ, Liu GG. Cost analysis in a Medicaid program for patients with bipolar disorder who initiated atypical antipsychotic monotherapy. <i>Curr Med Res Opin</i> 2009;25:351-61.	Not relevant study design
Qiu Y, Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Healthcare costs of atypical antipsychotic use for patients with bipolar disorder in a Medicaid programme. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2010;8:167-77.	Not relevant study design
Ramirez De Arellano A, Rubio-Terres C, Baca E, Riesgo Y, Luque J, Mena E. Cost analysis of adverse events associated with treatment of bipolar disorder: A comparison between aripiprazole and olanzapine in the Spanish health system. <i>Value in Health</i> 2010;13:A447-A48.	Only abstract
Rascati KL, Richards KM, Ott CA, Goddard AW, Stafkey-Mailey D, Alvir J, et al. Adherence, persistence of use, and costs associated with second-generation antipsychotics for bipolar disorder. <i>Psychiatr Serv</i> 2011;62:1032-40.	Not relevant study design
Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, Swann AC, Zajecka JM. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. <i>J Clin Psychiatry</i> 2003;64:288-94.	Not relevant PICO
Rubio-Terres C, Rubio-Rodriguez D, Baca-Baldomero E. Cost analysis of the adverse reactions of bipolar disorder treatment with aripiprazole and olanzapine in Spain. <i>Actas Esp Psiquiatr</i> 2014;42:242-9.	Not relevant PICO
Sandlin EKL, Gao Y, El-Mallakh RS. Pharmacotherapy of bipolar disorder: Current status and emerging options. <i>Clin Pract</i> 2014;11:39-48.	Not health economic study
Sawyer L, Azorin JM, Chang S, Rinciog C, Guiraud-Diawara A, Marre C, et al. Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder patients with mixed episodes. <i>J Med Econ</i> 2014;17:508-19.	Not relevant PICO
Selya-Hammer C, Gauthier A, Millar HL, Barnett AH, Marre C. Metabolic consequences and cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar disorder. <i>Value in Health</i> 2012;15:A337.	Only abstract
Uttley L, Kearns B, Ren S, Stevenson M. Aripiprazole for the treatment and prevention of acute manic and mixed episodes in bipolar I disorder in children and adolescents: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> 2013;31:981-90.	Not relevant PICO
Zhang Y. Cost-saving effects of olanzapine as long-term treatment for bipolar disorder. <i>Journal of Mental Health Policy and Economics</i> , 2008; 11 (3): 135-46.	Not relevant PICO

Excluded studies	Reason for exclusion
Zhu B, Tunis SL, Zhao Z, Baker RW, Lage MJ, Shi L, et al. Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acute mania: results from a randomized, 47-week clinical trial. Curr Med Res Opin 2005;21:555-64.	Not relevant PICO
Zhu B, Kulkarni PM, Stensland MD, Ascher-Svanum H. Medication patterns and costs associated with olanzapine and other atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. Curr Med Res Opin 2007;23:2805-14.	Not relevant PICO