

Att förebygga återfall i bipolär sjukdom

Läkemedelsbehandling vid manodepressiv sjukdom

Inledning

Här sammanfattar och kommenterar SBU en rapport från National Institute for Health Research (NIHR), Storbritannien, om behandlingar för att förebygga återfall i bipolär sjukdom hos vuxna. Bipolär sjukdom kallas även manodepressiv sjukdom.

Bipolär sjukdom är livslång och kännetecknas av att patienten pendlar mellan perioder av mani (sjuklig upprymdhet) och depression. Olika typer av läkemedel och psykosociala behandlingsmetoder används för att förebygga återfall.

NIHR i Storbritannien har sammanställt det vetenskapliga underlaget för olika behandlingars förebyggande effekt på återfall i bipolär sjukdom. Den tillhörande hälsoekonomiska modellstudien undersöker vilka behandlingar som kan vara kostnadseffektiva. Rapporten saknar bedömning av risker och biverkningar.

Kommenterad rapport

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(39).

Publikationsdatum: 2007

Senaste sökdatum: Augusti 2005

SBU:s kommentar

SBU:s rapport "Behandling av depressionssjukdomar" från 2004 pekade på behovet av mer forskning om behandling av bipolär sjukdom. Den engelska rapporten bidrar med en hälsoekonomisk modell och med uppdaterad information om behandlingar för att förebygga återfall¹.

Bipolär sjukdom kan indelas typ I och typ II. Bipolär typ II är vanligast. Trots det saknas idag långtidsstudier där enbart patienter med bipolär typ II ingår.

- Den engelska rapporten baseras på studier av patienter med såväl typ I som II. Men rapporten drar slutsatser om bipolär sjukdom utan uppdelning.
 - Behandling med litium, valproat, lamotrigin och olanzapin är effektivare än placebo² för att förebygga återfall i bipolär sjukdom. Starkast vetenskapligt stöd finns för behandling med litium. Stödet för lamotrigin och olanzapin är svagare då studierna bara har tagit med patienter som tidigare svarat på respektive behandling. Detta gör att resultaten inte går att generalisera till en bredare patientgrupp.
 - Effekten av psykosociala behandlingsmetoder har inte undersökts tillräckligt. Det finns begränsat stöd för att kognitiv beteendeterapi och patientutbildning, i kombination med läkemedelsbehandling, kan vara till nytta.
 - Flertalet patienter med bipolär sjukdom typ I behandlas med minst två läkemedel för att förebygga återfall. Detta har begränsat stöd i randomiserade långtidsstudier.
- Behandlingen är ofta livslång, vilket ställer stora krav på att den är effektiv och säker. Biverkningarna skiljer sig mellan de olika behandlingarna. Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Men rapporten saknar bedömning av risker och biverkningar.
- Den engelska rapportens hälsoekonomiska analys har ett sjukvårdsperspektiv. En utvärdering ur ett samhällsperspektiv vore att föredra.
- Modellanalysens resultat påverkas av antagandet att litium minskar risken för självmord. Självmordsförebyggande effekter är svåra att visa i

¹ Sedan den engelska rapporten publicerades 2007 har nya studier av förebyggande behandling publicerats.

² Placebo är kontrollbehandling utan biologiskt verksamt innehåll.

kliniska studier eftersom självmordsbenägna patienter exkluderas ur studierna, och risken är liten att detta utfall inträffar under en studie. Därför har det vetenskapliga underlaget för litiums effekt på självmord beaktats, trots att det endast baseras på två studier (läs mer under Hälsoekonomi).

- Modellstudien visar att valproat och litium kan vara kostnadseffektiva som förebyggande behandling efter en depressiv period. Olanzapin och litium kan vara kostnadseffektiva efter en manisk period.
- Om antagandet att litium minskar risken för självmord inte är korrekt, så kan valproat vara mest kostnadseffektivt efter en depressiv period och olanzapin efter en manisk period.
- I kostnadseffektsanalyser kan en behandling med sämre effekt, men med en lägre kostnad, ha en bättre kostnadseffektivitet.

Sammanfattning av originalrapporten

Här sammanfattar SBU en rapport från Centre for Reviews and Dissemination i Storbritannien om behandlingar för att förebygga återfall i bipolär (manodepressiv) sjukdom.

Om studierna i originalrapporten

Den systematiska översikten inkluderade studier av underhållsbehandling för att förebygga återfall. Endast behandlingsmetoder som bedömdes relevanta för aktuell klinisk praxis inkluderades.

Man fann 45 randomiserade eller kvasirandomiserade kontrollerade studier. Studierna var placebokontrollerade³ och/eller hade aktivt jämförelsepreparat. Alla studier utom en berörde vuxna patienter. Studierna utfördes i Västeuropa, USA och Australien.

- 28 studier omfattade patienter med bipolär typ I eller II, eller där sjukdomstyp inte hade specificerats. 14 studier inkluderade endast patienter med typ I, och tre studier endast patienter med typ II.

Följande psykosociala interventioner studerades: kognitiv beteendeterapi, patientutbildning i grupp, familje-

terapi, strukturerat omhändertagande och integrerad gruppterapi.

Följande läkemedel studerades: litium, valproat, lamotrigin, karbamazepin, olanzapin, imipramin⁴, quetiapin, amitriptylin, perfenazin och flupentixol.

- Tjugofem litiumstudier inkluderades (totalt 2 992 patienter), varav åtta var placebokontrollerade. Fjorton genomfördes utan stöd av läkemedelsindustrin.
- Sju valproatstudier inkluderades (totalt 1 017 patienter), varav två var placebokontrollerade. Fyra var företagssponsrade.
- Fem olanzapinstudier inkluderades (totalt 1 165 patienter), varav en var placebokontrollerad. Fyra var företagssponsrade.
- Tre lamotriginstudier (totalt 820 patienter), som alla var placebokontrollerade och företagssponsrade, inkluderades.

Den hälsoekonomiska litteraturoversikten inkluderade tre studier. Denna kompletterades med en hälsoekonomisk modellanalys vars resultat ligger till grund för författarnas slutsatser om kostnadseffektivitet.

Slutsatser i originalrapporten

- Underhållsbehandling med litium, valproat, lamotrigin och olanzapin har signifikant bättre effekt än placebo för att förebygga återfall i bipolär sjukdom.
- Författarna kommenterar att studieunderlaget varierar i storlek och kvalitet för de olika behandlingarna. Starkast vetenskapligt stöd finns för litium. Stödet för lamotrigin och olanzapin är svagare då endast patienter som svarat på respektive läkemedel studerats.
- Studierna möjliggör i vissa fall bedömning av läkemedlens effekt på särskilda typer av återfall:
 - Valproat, lamotrigin och imipramin⁴ är effektiva för att förebygga depressiva återfall. Evidensen för imipramin är svag.
 - Olanzapin och litium är effektiva för att förebygga maniska återfall.
- Författarna bedömer att studierna som ingår i rapporten inte möjliggör en meningsfull jämförelse av behandlingarnas biverkningar.

³ Placebo är kontrollbehandling utan biologiskt verksamt innehåll.

⁴ Imipramin är ej registrerat i Sverige.

- Effekterna av psykosociala behandlingsmetoder är inte tillräckligt väl studerade. Begränsat vetenskapligt stöd finns för att kognitiv beteendeterapi i kombination med läkemedel är till nytta. Det vetenskapliga stödet är svagare för att patientutbildning i grupp och familjeterapi är till nytta i kombination med läkemedelsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är inte tillräckligt för att bedöma effekten av strukturerat omhändertagande eller integrerad gruppterapi.
- Den hälsoekonomiska modellen visar att
 - förebyggande behandling med valproat eller litium efter en depressiv period kan vara kostnadseffektiv.
 - förebyggande behandling med olanzapin eller litium efter en manisk period kan vara kostnadseffektiv.
 - kostnadseffektiviteten vid behandling med litium bygger på antagandet att litium minskar självmordsrisken (läs mer under Hälsoekonomi).

Patientnytta

Studierna har använt olika effektmått för återfall. Detta försvårar jämförelser mellan de olika behandlingarna.

Läkemedlens förebyggande effekt på samtliga typer av återfall:

- För litium var oddskvoten⁵ (OR) 0,35 (95 % konfidensintervall, KI, 0,24 till 0,5) jämfört med placebo (återfall såsom definierat i de ingående studierna). För återfall som krävt inläggning på sjukhus var OR 0,23 (95 % KI, 0,13 till 0,39) och för återfall som krävt tillägg av ytterligare behandling var OR 0,6 (95 % KI, 0,41 till 0,87).
- För valproat var OR 0,51 (95 % KI, 0,30 till 0,87) jämfört med placebo (återfall såsom definierat i de ingående studierna).
- För lamotrigin⁶ var OR 0,48 (95 % KI, 0,24 till 0,99) jämfört med placebo (återfall såsom definierat i studierna). För återfall som krävt tillägg av ytterligare behandling var OR 0,69 (95 % KI, 0,49 till 0,95).

- För olanzapin⁷ var OR 0,22 (95 % KI, 0,13 till 0,36) jämfört med placebo (återfall såsom definierat i studierna). För återfall som krävt inläggning på sjukhus var OR 0,17 (95 % KI, 0,04 till 0,71).
- För imipramin var OR 0,53 (95 % KI, 0,09 till 3,02) jämfört med placebo (återfall såsom definierat i studierna).

Exempel på behandlingseffektens storlek: I en av de inkluderade studierna var tiden till återfall 292 dagar i litiumgruppen, 141 dagar i lamotrigingruppen och 85 dagar i placebogruppen (studien omfattade 175 patienter och konfidensintervallen var för placebo 37–121 dagar, för litium 123–547 och för lamotrigin 71–547).

Komplikationer och biverkningar

Materialet som ligger till grund för den systematiska översikten ger inte tillräckligt underlag för att bedöma skillnader i komplikationer och biverkningar mellan behandlingarna.

Hälsoekonomi

De hälsoekonomiska slutsatserna baseras på en modellanalys av sju olika läkemedelsbehandlingar. Epidemiologi och kostnadsdata är hämtade från engelsk sjukvård år 2004 till 2005. Data om läkemedlens effekt är hämtade från rapportens systematiska översikt. Analysen har ett sjukvårdsperspektiv. Tidsperioden är 60 år.

Förebyggande behandling efter en depressiv period

Modellen pekar mot att valproat har en lägre kostnad och bättre effektivitet än karbamazepin, imipramin⁸, lamotrigin, olanzapin och litium (var för sig eller i kombination).

Om sjukvårdshuvudmannens betalningsvilja (willingness to pay, WTP) för att uppnå ytterligare ett kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) överstiger 10 409 brittiska pund kan andra behandlingar vara kostnadseffektiva⁹: Om WTP >10 409 brittiska pund men <21 370 brittiska pund kan litium vara kostnadseffektivt. Om WTP >21 370 brittiska pund kan litium i kombination med imipramin vara kostnadseffektivt.

⁵ Oddskvoten anger hur olika behandlingar påverkar resultatet. En oddskvot på 1 betyder att behandlingarna har lika effekt. I detta fall betyder en lägre oddskvot att läkemedlet skyddar bättre mot återfall i bipolär sjukdom jämfört med kontrollgruppen.

⁶ Lamotriginstudierna inkluderade bara patienter som vid tidigare behandling svarat på lamotrigin. Detta gynnar resultaten och gör att de inte kan generaliseras till en bredare patientgrupp.

⁷ Den enda placebokontrollerade olanzapinstudien tog bara med patienter som tidigare svarat på olanzapin. Detta gynnar resultatet och gör att det inte kan generaliseras till en bredare patientgrupp.

⁸ Imipramin är ej registrerat i Sverige.

⁹ I Socialstyrelsens riktlinjearbete används följande intervall för kostnadseffektkvoter (dessa är satta ur ett samhällsperspektiv medan rapportens ekonomiska modell har ett sjukvårdsperspektiv): En kvot lägre än 100 000 kronor/QALY klassas som "låg", en kvot mellan 100 000–500 000 kronor/QALY klassas som "måttlig", mellan 500 000–1 000 000 kronor/QALY som "hög", och en kvot över 1 000 000 kronor/QALY som "mycket hög".

Förebyggande behandling efter en manisk period

Modellen pekar mot att olanzapin har en lägre kostnad och bättre effektivitet än karbamazepin, valproat, imipramin, lamotrigin och litium (var för sig eller i kombination).

Om sjukvårdshuvudmannens betalningsvilja (WTP) för att uppnå ytterligare ett QALY överstiger 11 359 brittiska pund kan behandling med litium vara kostnadseffektiv.

Litiums kostnadseffektivitet är beroende av antagandet att litium minskar självmordsrisken då utfallsmåttet är kvalitetsjusterade levnadsår.

Antagandet baseras på:

- En metaanalys där utfallsmåttet var "alla former av dödsfall" och inte enbart självmord. För enbart självmord förelåg ingen signifikant effekt.
- En longitudinell studie (>40 år) inledd under 1960-talet som inkluderade sjukhusvårdade patienter och angav en lägre risk för självmord bland patienter som fått litium.

Självmordsförebyggande effekter är svåra att visa i kliniska prövningar eftersom självmordsbenägna patienter alltid exkluderas ur prövningarna. Risken är också liten att detta utfall inträffar under en studie. Därför har det vetenskapliga underlaget för litiums effekt på självmord beaktats, trots att det endast baseras på dessa två studier.

- Om antagandet att litium minskar risken för självmord inte är korrekt så kan valproat vara mest kostnadseffektivt vid behandling efter en depressiv period, och olanzapin mest kostnadseffektivt vid behandling efter en manisk period.

Granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en mall för systematiska översikter kallad AMSTAR (läs mer under Lästips). Den visade att rapporten höll god kvalitet, men att risken för publikationsbias inte bedömts. (Publikationsbias leder till snedviden publikation av resultat, exempelvis att positiva resultat publiceras oftare än negativa resultat.)

Rapporten saknar en bedömning av komplikationer och biverkningar.

Bipolär sjukdom

Bipolär sjukdom kallas även manodepressiv sjukdom. Sjukdomen är livslång och kännetecknas av att patienten pendlar mellan perioder (skov) av mani (sjuklig uppresshet) och depression. Mellan skoven har patienten inte symtom. Perioderna av depression eller mani kan få stora konsekvenser för arbets- och familjeliv, samt medföra en risk för självmord, och ökar i sig risken för nya skov. Medicinering för att förebygga skov utgör en hörnsten i behandlingen.

Bipolär sjukdom kan indelas i så kallad typ I och typ II. Bipolär typ I innebär att patienten har såväl maniska som depressiva perioder. Vid bipolär typ II, som är vanligast, är svängningarna uppåt inte så uttalade, så kallad hypomani. Både vid typ I och typ II är de depressiva perioderna fler och mer långvariga än perioderna med förhöjt stämningsläge.

Behandlingen är ofta livslång vilket ställer stora krav på att den är effektiv och säker. Att förebygga skov är målet för behandlingen. Den ideala behandlingen ska skydda mot både depressiva och maniska återfall. Den förebyggande effekten kan dock skilja sig mellan olika behandlingar. Vissa läkemedel skyddar mot mani och andra mot depression. En del läkemedel hjälper mot depression men kan öka risken för mani och vice versa.

Förebyggande läkemedel vid bipolär sjukdom

Flera läkemedel av olika typ används idag för att förebygga återfall i bipolär (manodepressiv) sjukdom, t ex:

- litium (handelsnamn Lithionit och Litarex¹)
- läkemedel som också används mot epilepsi: valproat (Ergenyl, Absenor och Orfiril) och lamotrigin (Lamictal, Crisomet, Labileno, Lamotrigin)
- läkemedel som också används mot schizofreni: olanzapin (Zyprexa).

¹. Litarex är ej registrerat i Sverige men kan skrivas ut av behandlande läkare efter beviljad licensansökan.

Psykosociala behandlingsmetoder vid bipolär sjukdom

Behandling med läkemedel är idag den vanligaste metoden för att förebygga återfall i bipolär sjukdom.

Det finns ett ökande intresse för patientundervisning och psykologiska behandlingsformer. I Sverige förekommer strukturerad patient- och anhörigutbildning såväl individuellt som i grupp.

Oregelbundna livsrytmer, stress och droger ökar risken för sjukdomsskov. Psykologiska behandlingar fokuserar därför på stresshantering, normalisering av biologiska rytmer (exempelvis dygnsrytm), minskat drogmissbruk, minskat bruk av nikotin och koffein, följsamhet med läkemedelsbehandling och vaksamhet på tidiga tecken på återfall. I Sverige arbetar mycket få med specifik psykologisk behandling av bipolär sjukdom.

Lästips

SBU. Behandling av depressionssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/2. ISBN 91-87890-88-7.

Internationella riktlinjer:

British Society for Psychopharmacology.

World Federation of Societies for Biological Psychiatry.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Projektgrupp**Sakkunnig**

Mikael Landén, professor, överläkare, Centrum för psykiatriforskning Stockholm, Karolinska Institutet

Granskare

Sten Thelander, överläkare, Botkyrka psykiatriska öppenvårdsmottagning (tidigare projektansvarig för SBU:s rapport "Behandling av depressionssjukdomar")

Projektledare

Magnus Nord, SBU

Hälsoekonom

Anders Norlund, SBU

Kommenterad rapport

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(39).

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 Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2009-02-12
Originalrapporten publicerad: 2007
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/bipolar.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programsamordnare:
Susanne Vilhelmsdotter Allander, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
E-post: info@sbu.se • www.sbu.se