

Behandling med antipsykotiska eller stämningsstabiliserande läkemedel vid akut mani

Inledning

Mani är ett sjukdomstillstånd med förhöjt stämningsläge och drabbar ungefär 1 procent av Sveriges befolkning någon gång under livet. De flesta maniska tillstånd ingår i bipolära sjukdomar som karakteriseras av antingen maniska eller depressiva episoder eller ett blandtillstånd av dessa.

Behandlingsmålet vid en manisk episod är att så snabbt som möjligt dämpa de maniska symtomen. Idag förskrivs i första hand antipsykotiska och/eller stämningsstabiliserande läkemedel.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en nätverksmetaanalys av randomiserade kontrollerade studier där man har vägt samman det vetenskapliga underlaget för behandling med antipsykotiska eller stämningsstabiliserande läkemedel (antiepileptika eller litium) vid manisk episod.

Kommenterad rapport

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.

Webbappendix

Publikationsdatum: Augusti 2011

Senaste sökdatum: November 2010

SBU:s kommentar

Som huvudsakligt resultat visade Lancets rapport från 2011 att antipsykotiska läkemedel är effektivare än stämningsstabiliserande läkemedel vid manisk episod. Resultaten säger däremot ingenting om effekt under långtidsbehandling eller vid förebyggande av återfall. I nätverksmetaanalysen visade haloperidol, risperidon och olanzapin bättre effekt än övriga antipsykotiska och stämningsstabiliserande läkemedel.

- Resultatet baserar sig dock på en sammanslagning av både direkta och indirekta jämförelser i en nätverksmetaanalys. För att med säkerhet kunna jämföra behandlingarna i nätverksmetaanalysen, förutsätter det att studiens och patientpopulationens karakteristika är lika och att utfallsmåtten definieras på samma sätt. Eftersom likhetsantagandet inte diskuterats och information saknas, med vars hjälp problemets betydelse skulle kunna bedömas, finns det en osäkerhet utöver konfidensintervallen pga de indirekta effektskattningarna.
- Antalet behandlingsavbrott (surrogatmått¹ för behandlingsacceptans) var lägre för olanzapin, risperidon och quetiapin (andra generationens antipsykotika) jämfört med haloperidol (första generationens antipsykotika), vilket kan bero på skillnader i biverkningsmönster eller utebliven effekt. Orsakerna till behandlingsavbrott specificerades emellertid inte i studierna. Att använda sig av behandlingsavbrott som ett surrogatmått för behandlingsacceptans kan därför vara vilseledande.
- Doserna i de inkluderade studierna varierade mellan låga och höga doser inom det rekommenderade intervallet. Högre doser av haloperidol ökar risken för rörelsestörningar (extrapyramidala biverkningar). Detta kan således påverka acceptansen till behandlingen.

Rangordningen som genomfördes med antipsykotiska läkemedel och stämningsstabiliserare efter att ha kombinerat effekt och antal avhopp till ett utfallsmått (composite endpoint) bör därför beaktas med försiktighet pga villkoren för nätverksmetaanalysen, men också för att ett svagare surrogatmått har använts för behandlingsacceptans.

¹ Surrogatmått är ett effektmått som har ett samband med den effekt som är det egentliga slutmålet för en åtgärd och som i en klinisk prövning används som ersättare för denna.

- Det finns vissa skillnader mellan de diagnostiska verktygen som användes i studierna. Akut mani och bipolärt syndrom har slagits ihop till en grupp i metaanalysen vilket innebär att även personer med blandtillstånd (mani/depression) kan ingå i vissa av studierna. I den diagnostiska manualen DSM-IV ingår inte blandtillstånden under diagnosen manisk episod. Sammanslagning av akuta maniska tillstånd (manisk episod) och bipolärt syndrom i vissa av de inkluderade studierna kan därför påverka resultatet av metaanalysen, men sannolikt inte till den grad att slutsatserna förändras.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

I nätverksmetaanalysen ingick 68 randomiserade, dubbelblinda kontrollerade studier där totalt 13 olika behandlingar, med antipsykotisk eller stämningsstabiliserande verkan, jämfördes mot varandra eller placebo. Följande behandlingar ingick i studien.

Antipsykotiska läkemedel: Haloperidol, risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, ziprasidon, asenapin. Stämningsstabiliserande läkemedel: Litium, gabapentin, valproat, karbamazepin, lamotrigin, topiramet.

Samtliga 16 073 deltagare i studierna var 18 år eller äldre och hade en primär diagnos bipolär sjukdom typ 1 enligt standardiserade diagnostiska kriterier². Sjukdomsgraden hos deltagarna varierade mellan måttligt till allvarligt sjuk. Studier som inkluderade patienter med annan samtidig psykisk eller kroppslig sjukdom exkluderades.

De primära effektmått som studerades var dels *effekt på symtom* mätt som uppskattade förändringar på skattningsskalor³, dels *behandlingsavbrott* som ett mått för behandlingsacceptans. Behandlingsavbrottet definierades som den andel patienter som lämnade studien tidigare oavsett orsak. Akutbehandling definierades som en tre veckors behandling. Ingen direkt undersökning av biverkningar, social funktion eller livskvalitet gjordes i studierna.

Den vanligast rapporterade behandlingsperioden var tre veckor, men det förekom variationer i behandlingslängd från 2–6 veckor. Av samtliga studier, genomfördes 52

i slutenvård och två i öppenvård. För övriga studier var vårdmiljön oklar. De aktiva behandlingarna gav man i doser inom de rekommenderade intervall som existerar i länderna där studierna hade genomförts.

Resultat

Antipsykotiska läkemedel hade en signifikant bättre effekt jämfört med stämningsstabiliserare.

Effekt på maniska symtom

I direkta jämförelser hade samtliga undersökta behandlingar utom stämningsstabiliserarna gabapentin, lamotrigin och topiramet signifikant bättre effekt än placebo.

Nätverksmetaanalysen visade att de antipsykotiska läkemedlen haloperidol, risperidon och olanzapin var de mest effektiva behandlingarna vid jämförelse med placebo som referensbehandling.

Haloperidol, standardised mean difference (SMD) –0,56, 95 % credibility interval (95 % CrI) (–0,68 till –0,43).

Risperidon, SMD –0,50, 95 % CrI (–0,63 till –0,38).

Olanzapin, SMD –0,43, 95 % CrI (–0,54 till –0,32).

Nätverksmetaanalysen kunde inte påvisa några signifikanta skillnader i effekt vid jämförelser mellan haloperidol, risperidon och olanzapin.

Haloperidol gav i nätverksmetaanalysen en signifikant bättre effekt i jämförelse med litium SMD –0,19 (95 % CrI (–0,36 till –0,01).

Behandlingsavbrott

I direkta jämförelser visade endast behandling med olanzapin, risperidon och quetiapin signifikant färre antal behandlingsavbrott jämfört med placebo.

Nätverksmetaanalysen visade att olanzapin, risperidon och quetiapin gav minst risk för behandlingsavbrott i jämförelse med placebo som referensbehandling.

Olanzapin, oddskvot (OR) 0,57, 95 % CrI 0,44 till 0,74.

Risperidon, OR 0,61, 95 % CrI 0,44 till 0,83.

Quetiapin, OR 0,64, 95 % CrI 0,45 till 0,91.

² Det vanligast förekommande kriteriet var DSM-IV, men även DSM-III, ICD-10, RCD eller Feighner användes i enstaka studier.

³ I de flesta studier användes Young Ziegler Mania Rating Scale (YMRS) och i fåtalet studier Mania Rating Scale (MRS), Manic State Rating Scale (MSRS) eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Nätverksmetaanalysen visade även följande resultat (för att få jämförbarhet har värden från originalrapporten inverterats):

Signifikant färre deltagare lämnade studier vid behandling med olanzapin jämfört med haloperidol. Oddskvot (OR) 0,67 (95 % CrI 0,47 till 0,97).

Signifikant färre deltagare lämnade studier när olanzapin jämfördes med litiumbehandling. OR 0,54 (95 % CrI 0,37 till -0,79).

Signifikant färre avhopp när risperidon jämfördes med litiumbehandling. OR 0,58 (95 % CrI 0,37 till 0,88).

Några signifikanta skillnader i behandlingsavbrott gick inte att påvisa när haloperidol jämfördes med litium.

Effekt och behandlingsavbrott

När läkemedlen rangordnas efter både effekt och behandlingsacceptans (mätt som behandlingsavbrott) i nätverksmetaanalysen kommer de i följande ordning: Risperidon, olanzapin, haloperidol, quetiapin, karbamazepin, aripiprazol, valproat, litium, ziprasidon, asenapin, placebo, lamotrigin, topiramat och gabapentin.

Åtta antipsykotika och tre stämningsstabiliserare har således både bättre effekt och är mer acceptabla för patienten än placebo vid akut mani.

Slutsatser enligt originalrapporten

- Antipsykotiska läkemedel är signifikant mer effektiva än stämningsstabiliserare vid behandling av akut mani.
- Behandling med haloperidol, risperidon och olanzapin visade bäst effekt vid akut mani jämfört med andra antipsykotika, stämningsstabiliserare och placebo.
- Resultaten säger ingenting om effekt under långtidsbehandling eller vid förebyggande vid återfall.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknar hälsoekonomisk utvärdering och är bristfällig vad gäller beskrivning av patientpopulationen.

Manisk episod (enligt DSM-IV-kriterier)

- A. Ihållande och abnormt förhöjd, expansiv eller irriterad sinnesstämning under en avgränsad period av minst en vecka (eller kortare om sjukhusvård är nödvändig).
- B. Under sjukdomsperioden har minst tre av följande symtom (fyra om sinnesstämningen bara är irriterad) påtagligt och ihållande funnits med i bilden:
 1. förhöjd självkänsla eller grandiositet
 2. minskat behov av sömn
 3. mer pratsam än vanligt eller svårt att hålla tyst
 4. tankeflykt eller en upplevelse av att tankarna rusar genom huvudet
 5. lätt distraherad
 6. ökad målinriktad aktivitet
 7. hänger sig åt lustbetonade aktiviteter med sannolikt obehagliga konsekvenser
- C. Symtomen uppfyller inte kriterierna för bland-episod mani/depression.
- D. Störningen är så allvarlig att den orsakar påtaglig funktionsförsämring i arbetslivet eller i vanliga sociala aktiviteter eller mellanmänniska relationer, eller att sjukvården är motiverad, för att förhindra att personen själv eller andra kommer till skada, eller att det finns psykotiska drag i bilden.
- E. Symtomen beror inte på direkta fysiologiska effekter av någon substans eller av somatisk sjukdom eller skada.

Antipsykotiska läkemedel

Antipsykotiska läkemedel brukar delas in i första och andra generationens antipsykotiska läkemedel. Behandling med första generationens antipsykotika, såsom haloperidol, är sammankopplad med extrapyramidala symtom (rörelsestörningar). Denna biverkan är dosberoende.

Vid behandling med andra generationens antipsykotika, t ex risperidon och olanzapin, är denna biverkan inte lika uttalad. Risken för viktuppgång är däremot högre.

Stämningsstabiliserare

Litium och läkemedel från gruppen antiepileptika brukar också benämnas som stämningsstabiliserare när de tillämpas vid psykiatriska tillstånd. Vanligt förekommande biverkningar vid litiumbehandling är tremor och diarré och mer långsiktigt påverkan på sköldkörtel- och njurfunktion.

Behandling av akut mani i Sverige

Medicinsk behandling

Antipsykotiska läkemedel är oftast förstahandsvalet vid akuta maniska episoder. Litium är också vanligt använt, men eftersom det tar förhållandevis lång tid innan litium ger effekt brukar man vid uttalade maniska episoder lägga till ett antipsykotiskt läkemedel då man utnyttjar den specifikt dämpande effekten av läkemedlet. Även benzodiazepiner används som tillägg.

Riktlinjer för behandling av akut mani skiljer sig åt mellan olika specialistgrupper. Vissa riktlinjer rekommenderar monoterapi med stämningsstabiliserare eller antipsykotiska läkemedel och andra riktlinjer förespråkar en kombination av en stämningsstabiliserare och ett antipsykotiskt läkemedel. Att patienten tillförsäkras en god sömn är viktigt vilket kan kräva ett tillägg av sömn- eller insomningstablett.

Icke-medicinsk behandling

Vid en akut mani är den drabbade personen mycket känslig för yttre stimuli. Att vistas i ett förhållandevis kallt rum med en omvårdnadsansvarig kan pga minskning av stimuli bidra till förbättring. En tydlig struktur kan hjälpa den desorganiserade maniska personen att få bättre ordning på omvärlden.

En akut manisk person kan ha svårt att få i sig tillräckligt med vätska och näring pga alla aktiviteter de involverar sig i. Det är viktigt att ha kontroll både över vätske- och födointag samt sömnen.

Elektrokonvulsiv behandling ("elchocker") kan vara en alternativ behandlingsmetod om personen börjar utveckla tecken på förvirring.

För mer information om behandling, se lästips

Bipolär sjukdom

Bipolär sjukdom kallas även manodepressiv sjukdom och är ett livslångt tillstånd som kännetecknas av att patienten pendlar mellan perioder av mani och depression. Sjukdomen kan delas in i två typer.

Bipolär typ I innebär att det vid något tillfälle under sjukdomsperioden förekommit maniska symtom. Den maniska episoden kännetecknas av ett förhöjt stämningsläge och en självkänsla som är på topp. Speciellt i början av en manisk episod är tillståndet ofta förenat med ett ökat fysiskt och psykiskt välbefinnande och en förhöjd livsglädje. Därefter övergår ofta det maniska tillståndet till dess motsats, en depressiv episod med en sänkt sinnesstämning, en förlängsam aktivitetsnivå och en självkänsla som är låg. Vid *bipolär typ II* är svängningarna uppåt inte lika uttalade, så kallad hypomani.

Skattningskala för mani

För att uppskatta svårighetsgraden av maniska symtom används bl a YMRS-skalan (Young Ziegler Mania Rating Scale). Den som genomför bedömningen anger svårighetsgraden av 11 symtom och ju högre svårighetsgrad desto fler poäng erhålls. Fyra av dessa viktas högre än de sju övriga; irritabilitet, tankeinhåll, talflöde och aggressivt beteende. Poängen kategoriseras enligt följande: 14–19 hypomani, 20–30 medelsvår mani, >30 svår mani.

SMD (standardised mean difference)

Ett skaloberoende effektmått där medelvärdeskilnaden dividerats med en vägd spridning avseende interventions- respektive kontrollgrupp. Enheten är standardavvikelser och inte ett värde på YMRS-skalan. Enligt konvention är 0,20 en liten effekt, 0,50 måttlig effekt och 0,80 en stor effekt.

För mer information, se lästips

Credibility interval (Crl)

Trovärdighetsintervall (credibility interval, Crl) inom Bayesiansk statistisk inferens motsvaras av konfidensintervall (confidence interval, CI) inom klassisk (frekventistisk) statistisk inferens. I båda fallen handlar det om att kvantifiera osäkerheten i punktskattningen. Intervallen (men även punktskattningarna) kan ibland bli olika beroende på vilket alternativ som väljs. Detta har att göra med att "slumpmässighet" respektive "osäkerhet" inte betraktas på samma sätt.

För mer information, se lästips

Nätverksmetaanalys (multiple-treatments meta-analysis)

Ibland vill man få en uppfattning om vilken effekten skulle bli om man jämförde behandling A med C, men man har endast studier som jämför A med B respektive B med C (där B kan vara placebo). I sådana fall kan man räkna fram en indirekt skattad effekt för A mot C. Nätverksmetaanalys är ett specialfall av indirekt jämförelse där ett större antal olika jämförelser ingår. För att de indirekta jämförelserna ska vara tillförlitliga krävs bl a att likhetsantagandet är uppfyllt (similarity assumption). Studiepopulationernas sammansättning måste vara lika och studiernas effektmått ska vara definierade på samma sätt och ha samma uppföljningstid.

För mer information, se lästips

Lästips

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.

SBU. Behandling av depressionssjukdomar. En systematisk litteraturöversikt. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/1-3.

Kessling LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2004;108:372-7.

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

Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP, editors. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. John Wiley and Sons Ltd; 2004.

Meta-analysis of continuous data, 2002.

Stockholms läns landsting, 1999.

Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011;14:417-28.

Durlak JA. How to select, calculate, and interpret effect sizes. *J Pediatr Psychol* 2009;34:917-28. Epub 2009 Feb 16.

Projektgrupp

Sakkunnig

Eva Lindström, docent och överläkare i psykiatri
vid Akademiska sjukhuset Uppsala

Granskare

Anna Åberg Wistedt, professor emerita och överläkare
i psykiatri

Projektleddare

Mikael Nilsson, SBU

Sandra Ghebremariam, SBU

Kommenterad rapport

Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin MG, Geddes RJ. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306-15.

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: 2012-04-25
Originalrapporten publicerad: Augusti 2011
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/akutmani.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, 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