SUNDHEDSSTYRELSEN

2026

Høringsudkast

NKA for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af mennesker med bipolar lidelse



[Forside undertitel]

NKA for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af mennesker med bipolar lidelse

© Sundhedsstyrelsen, 2026.
Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Elektronisk ISBN: [xx]
Den trykte versions ISBN: [xx]
ISSN: [xx]

Sprog: Dansk
Version: [xx]
Versionsdato: [x.xx.xxxx]
Format: pdf
Foto: [Tekst] – og;

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
[Måned og år]

Resumé

Bipolar lidelse er en alvorlig psykisk lidelse, der er karakteriseret ved tilbagevendende episoder med depression, mani eller hypomani. Medicinsk vedligeholdelsesbehandling har til formål at forebygge nye sygdomsepisoder, men der er usikkerhed om, hvilke lægemidler der har en forebyggende effekt, og hvordan de gavnlige virkninger skal afvejes mod risikoen for bivirkninger.

Sundhedsstyrelsen har derfor udarbejdet nationale kliniske anbefalinger for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af børn, unge og voksne med bipolar lidelse. Formålet er at understøtte en ensartet og evidensbaseret behandling af høj kvalitet.

Anbefalingerne er udarbejdet særskilt for voksne og for børn og unge samt for bipolar lidelse type 1 og type 2. Anbefalingerne er desuden opdelt efter forebyggelse af depressive eller maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og depressive eller hypomaniske episoder ved bipolar lidelse type 2.

Anbefalingernes hovedkonklusioner

For voksne med bipolar lidelse tyder evidensen på, at nogle lægemidler kan reducere risikoen for nye sygdomsepisoder. Der er dog betydelig usikkerhed om størrelsen af den forebyggende effekt. Effekten varierer mellem lægemidler og afhænger af, hvilken sygdomsepisode der ønskes forebygget. Evidensgrundlaget er væsentligt mere begrænset for bipolar lidelse type 2 end for type 1.

For børn og unge er evidensgrundlaget for medicinsk vedligeholdelsesbehandling særdeles begrænset. På grund af betydelig usikkerhed om både gavnlige og skadelige virkninger anbefales det kun efter nøje overvejelse at fortsætte lithiumbehandling hos børn og unge med bipolar lidelse type 1. For øvrige lægemidler og for børn og unge med bipolar lidelse type 2 er der ikke tilstrækkelig evidens til at formulere evidensbaserede anbefalinger.

Evidensgrundlag og kliniske overvejelser

Tiltroen til evidensen er generelt lav til meget lav. De inkluderede forsøg undersøger fortsættelse af behandling hos patienter, der allerede har haft gavnlig effekt af og tolereret behandlingen under en akut sygdomsepisode. De evidensbaserede anbefalinger vedrører derfor alene fortsættelse af allerede igangsat behandling. Der mangler evidens for effekten af at påbegynde medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission, som ikke allerede modtager medicinsk behandling.

Den mulige forebyggende effekt af medicinsk vedligeholdelsesbehandling skal afvejes mod risikoen for bivirkninger og skadevirkninger, som kan være betydelige ved længerevarende behandling. Samtidig er de skadelige virkninger kun sparsomt belyst i de inkluderede forsøg. Anbefalingerne er derfor svage, hvilket afspejler usikkerheden om effekterne og behovet for individuel afvejning af gavnlige og skadelige virkninger.

Valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling bør derfor altid bero på en individuel vurdering af patientens sygdomsforløb, tidligere behandlingseffekt, mulige bivirkninger samt patientens værdier og præferencer. Behovet for fortsat behandling bør revurderes løbende, og medicinsk behandling bør indgå som en del af en helhedsorienteret behandlingsindsats, der også omfatter relevante non-farmakologiske indsatser.

Høringsudkast

Indholdsfortegnelse

Resumé ... **3**
Indholdsfortegnelse ... **4**
Introduktion ... **5**
Baggrund ... **6**
1. Anbefalinger for voksne med bipolar lidelse ... **9**
1.1. Anbefaling for peroral medicinsk vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type 1 hos voksne ... 9
1.2. Anbefaling for peroral medicinsk vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type 2 hos voksne ... 11
1.3. Oversigt over anbefalinger for vedligeholdelsesbehandling af voksne med bipolar lidelse type 1 og 2 ... 13
1.4. Rationale ved anbefalingerne for voksne med bipolar lidelse type 1 og 2 ... 15
1.5. Kliniske overvejelser ... 16
1.6. Grundlag for anbefalingen ... 20
2. Anbefalinger for børn og unge med bipolar lidelse ... **25**
2.1. Anbefaling for medicinsk peroral vedligeholdelsesbehandling ved bipolar type 1 lidelse hos børn og unge ... 25
2.2. Anbefaling for medicinsk peroral vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type 2 hos børn og unge ... 26
2.3. Oversigt over anbefalinger for fortsættelsesbehandling hos børn og unge med bipolar lidelse ... 27
2.4. Rationale ved anbefalingerne for børn og unge med bipolar lidelse type 1 og 2 ... 28
2.5. Kliniske overvejelser ... 28
2.6. Grundlag for anbefalingen ... 31
3. Evidensgrundlag ... **35**
3.1. Det fokuserede spørgsmål ... 35
3.2. Evidensgrundlag for voksne ... 36
3.3. Evidensgrundlag for børn ... 37
4. Patientcases ... **38**
5. Perspektivering ... **39**
6. Metode ... **41**
7. Referenceliste ... **44**
8. Bilagsfortegnelse ... **47**

Høringsudkast

Introduktion

Formål
Formålet med de nationale kliniske anbefalinger er at understøtte en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, samt medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk anbefaling indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor en udvalgt og velafgrænset klinisk problemstilling (dvs. hvad der skal gøres og hvem det er relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Målet med disse nationale kliniske anbefalinger er at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsnet i forbindelse med farmakologisk vedligeholdelsesbehandling af patienter med bipolar lidelse.

Afgrænsning af patientgruppe
Patientgruppen i de kliniske anbefalinger, er børn, unge og voksne med bipolar lidelse med behov for farmakologisk vedligeholdelsesbehandling. Anbefalingen omfatter såvel patienter som er indlagt på hospital og som behandles ambulant. Den omhandler desuden patienter med både bipolar type 1 og 2 lidelse samt patienter både med og uden rusmiddelbrug.

Målgruppe/brugere
Disse anbefalinger henvender sig primært til sundhedspersonale involveret i behandling af patienter med bipolar lidelse, herunder læger i hospitalspsykiatrien, speciallægepraksis og almen praksis. Sekundært henvender anbefalingen sig til patienter og pårørende eller andre, der ønsker viden på området.

Emneafgrænsning
Den nationale kliniske anbefaling indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. De nationale kliniske anbefalinger beskæftiger sig således med udvalgte dele af behandlingsindsatser. De anvendte effektmål er udvalgt på forhånd af arbejdsgruppen.

Patientperspektivet
Patientperspektivet i disse nationale kliniske anbefalinger er blevet belyst gennem et fokusgruppeinterview med fire personer med bipolar lidelse. Derudover er patient- og pårørendeperspektivet repræsenteret i arbejdsgruppen gennem udpegede medlemmer med brugerbaggrund. Patient- og pårørendeperspektivet er også repræsenteret ved udpegning af repræsentanter fra Bedre Psykiatri – Landsforeningen for pårørende, UngeAlliancen, Landsforeningen SIND samt fra Landsindsatsen EN AF OS. Endvidere sendes anbefalingerne i bred offentlig høring, hvor der er mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige anbefaling. Udvalgte organisationer og foreninger er blevet opfordret til at afgive høringssvar, herunder Danske Patienter, Depressionsforeningen, Ældresagen, Sind, Bedre Psykiatri, Psykiatrifonden og Psykiatrialliancen.

Høringsudkast

Baggrund

Bipolar lidelse er en alvorlig sindslidelse med en forekomst på 1-2% i den danske befolkning [1]. Sygdommen, der er karakteriseret ved episoder med depression, mani eller blandingstilstand, debuterer oftest i ungdomsårene og er forbundet med stor sygelighed og øget dødelighed. Bipolar type 1 lidelse er karakteriseret ved forekomst af mani, mens bipolar type 2 lidelse er karakteriseret ved forekomst af hypomani, men ikke mani. Begge typer er forbundet med betydelig sygdomsbyrde. Longitudinelle studier med op til 20 års opfølgning har vist, at personer med bipolar lidelse har symptomer i omkring halvdelen af opfølgningstiden, men at symptomfordelingen varierer mellem de to typer. Ved type 1 forekom depressive symptomer i omkring en tredjedel af opfølgningstiden, mens maniske eller hypomaniske symptomer forekom mindre hyppigt (9 %). Ved type 2 dominerede depressive symptomer, som forekom i omkring halvdelen af opfølgningstiden, mens hypomaniske symptomer kun forekom i en lille del af tiden (1 %) [2, 3]. Selv med behandling oplever mange patienter væsentlige symptomer meget af tiden. Depressive symptomer udgør hovedparten af den tid, hvor patienter med bipolar lidelse har væsentlige symptomer, og de største økonomiske omkostninger ved bipolar lidelse skyldes depressive symptomer, snarere end mani eller blandingstilstand [4]. Risikoen for selvmord er høj blandt patienter med bipolar lidelse, særligt hos patienter med depressive og blandingssymptomer [5].

Vedligeholdelsesbehandling har som mål at forebygge udviklingen af sygdomsepisoder i form af mani, depression og blandingstilstand. Efter stabilisering af en akut episode med mani eller depression har et vejledende princip for vedligeholdelsesbehandling været at fortsætte behandling hos hovedparten af patienterne i flere år, evt. Livslangt, hvilket også er anbefalet i internationale retningslinjer [6]. Hvor det er muligt, er det af nogle foreslået efter 3-12 måneder at forsøge ophør af behandlingen med visse lægemidler (f.eks. antipsykotika) grundet risiko for skadevirkninger [7]. Der er imidlertid betydelige forskelle i anbefalingerne for vedligeholdelsesbehandling i internationale retningslinjer og der er i Danmark uens praksis. Der behandles med mange forskellige lægemidler for hhv. mani, depression og i vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse, og der mangler opdateret viden om valg af vedligeholdelsesbehandling. Eksisterende danske vejledninger om vedligeholdelsesbehandling er ikke opdaterede, omfatter ikke børn og unge [8, 9] og omhandler et afgrænset område af vedligeholdelsesbehandling efter depression [9] . Vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse kan omfatte forskellige typer lægemidler, herunder lithium, antipsykotika, antikonvulsiva og antidepressiva. Valg af behandling afhænger blandt andet af typen af bipolar lidelse, det tidligere sygdomsforløb og den enkelte patients respons på og bivirkninger ved tidligere behandling. De forskellige lægemidler er forbundet med forskellige bivirkningsprofiler og kan medføre behov for klinisk og paraklinisk monitorering under behandlingen.

Samlet set er det uklart hvilke(t) lægemid(ler), der bør anvendes som vedligeholdelsesbehandling hos henholdsvis voksne og børne og unge med bipolar lidelse, og om valg af behandling bør afhænge af, om patienten har bipolar lidelse type 1 eller type 2. Det er endvidere uklart om behandlingen hos børn og unge bør være den samme som for voksne. Diagnosen er vanskelig at stille hos børn og unge, i særlig grad hos præpubertære børn [10]. Psykisk og social mistrivsel, eventuelt i kombination med et aktivt rusmiddelbrug, kan påvirke den unges generelle modningsproces, og gøre diagnostik i forhold til psykisk lidelse vanskelig. Internationalt varierer praksis vedrørende diagnostik [10]. Idet der dog er internationale forskelle, er det af nogle foreslået at undlade at stille diagnosen hos børn og kun tentativt hos postpubertære adolescente, og da kun med højere tærskel end hos voksne [10].

Høringsudkast

Arbejdsgruppen ønsker med herværende nationale kliniske anbefaling at afklare de gavnlige og skadelige virkninger ved almindeligt anvendte lægemidler og hvilke(t) lægemid(ler) der bør vælges i vedligeholdelsesbehandlingen ved bipolar lidelse hos voksne, og børn og unge.

Da der klinisk skelnes mellem bipolar lidelse type 1 og type 2, er evidensgrundlaget gennemgået særskilt for de to typer. Sygdomsbilledet er forskelligt, idet der ved bipolar lidelse type 2 ikke forekommer maniske episoder, og depressive episoder i højere grad dominerer sygdomsforløbet. Det forventes desuden, at patienternes præferencer kan variere afhængigt af typen af bipolar lidelse og af, hvilke typer sygdomsepisoder det er særligt vigtigt for den enkelte patient at forebygge.

Anbefalingerne er derfor formuleret særskilt for bipolar lidelse type 1 og type 2 og med fokus på forebyggelse af henholdsvis depressive, maniske og hypomaniske episoder.

Non-farmakologisk behandling
Farmakologisk vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse indgår som en del af en bredere behandlingsindsats, der også kan omfatte psykologiske og psykosociale indsatser. Gruppebaseret psykoedukation er en central del af behandlingen og kan blandt andet have fokus på sygdomsforståelse, tidlige tegn på nye sygdomsepisoder, håndtering af stressorer og strategier til forebyggelse af tilbagefald. Studier har vist, at gruppebaseret psykoedukation som supplement til den øvrige behandling kan bidrage til at forebygge nye sygdomsepisoder og genindlæggelser [11].

Pårørende kan desuden spille en vigtig rolle i behandlingsforløbet, blandt andet ved at støtte patienten og bidrage til at identificere tidlige tegn på nye sygdomsepisoder [12]. Inddragelse af forældre og andre omsorgspersoner er særligt relevant ved behandling af børn og unge.

Denne NKA omhandler farmakologisk vedligeholdelsesbehandling. Non-farmakologiske indsatser vurderes således ikke selvstændigt, men udgør en del af den samlede behandling af patienter med bipolar lidelse.

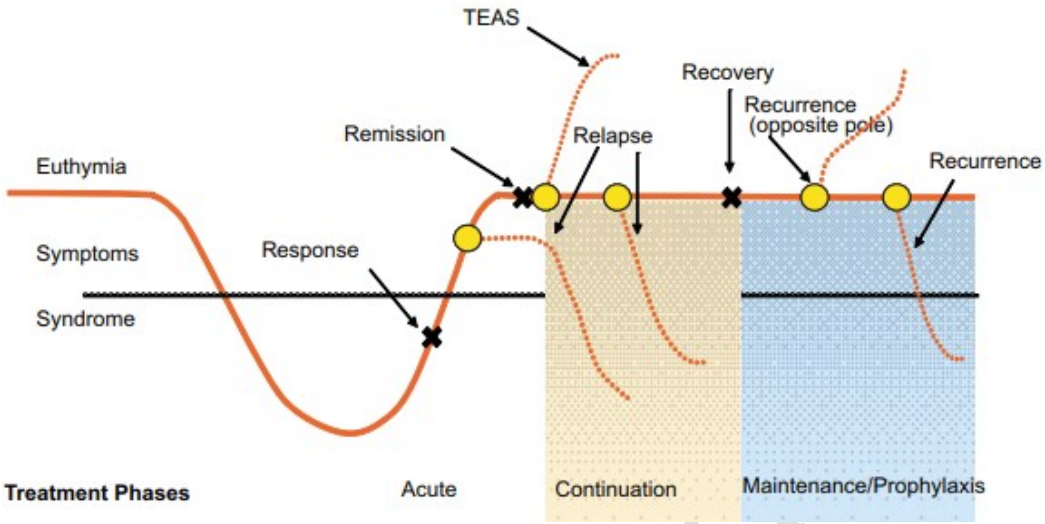
Vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse – definition og afgrænsning
Vedligeholdelsesbehandling omfatter behandling, der har til formål at forebygge tilbagefald i en periode efter en akut sygdomsepisode, og den mere langsigtede forebyggelse af nye sygdomsepisoder. Man kan således tale om "fortsættelsesbehandling" (continuation treatment, eng.), der har til formål at reducere risiko for tilbagefald af den seneste sygdomsepisode og om egentlig "profylaktisk behandling" (prophylaxis, eng.), der har til formål, at forebygge nye sygdomsepisoder langsigtet, illustreret ved nedenstående **Figur 1**.

Fortsættelsesbehandlingen består dermed af den fortsatte behandling, der har været givet med gavnlig effekt og uden uacceptable bivirkninger under den akutte sygdomsperiode. Vedligeholdelsesbehandling kan også påbegyndes hos patienter i remission, som ikke allerede modtager farmakologisk behandling. Der er imidlertid ikke identificeret randomiserede forsøg, der undersøger effekten af denne behandlingsstrategi.

Det er i praksis ikke klart, hvornår perioden for fortsættelsesbehandling slutter, og perioden for profylaktisk behandling begynder, og sondringen mellem tilbagefald og nye sygdomsepisoder afhænger blandt andet af tiden siden den foregående episode, graden og varigheden af remission samt sygdomsepisodernes polaritet. Sygdomsepisoder, der indtræder inden for ca. 6 måneder efter ophør af en akut

Høringsudkast

sygdomsepisode af samme type, betragtes ofte som tilbagefald [13], mens vurdering af den langsigtede profylaktiske effekt typisk kræver længere opfølgning, eksempelvis 6–12 måneder [13-15]. Der findes dog ikke en entydig tidsmæssig grænse mellem de to behandlingsfaser.



Figur 1. Faser i vedligeholdelsesbehandling (Kilde: WFSBP guideline, 2013).

Høringsud

1. Anbefalinger for voksne med bipolar lidelse

1.1. Anbefaling for peroral medicinsk vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type 1 hos voksne

Konsensusanbefaling

- Det er god praksis, at beslutning om valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission træffes på baggrund af en individuel vurdering af forventet effekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling for

- Overvej at **fortsætte** behandling med lurasidon og quetiapin hos patienter, der har haft en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomsepisode, **når det primære formål er at forebygge depressive episoder.**

Svag anbefaling imod

- **Fortsæt** kun efter nøje overvejelse behandling med aripiprazol, asenapin, cariprazin, imipramin, lamotrigin, lithium, olanzapin, paliperidon, perphenazin, valproat og ziprasidon, selvom der har været en gavnlig effekt og en ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomseposode, **når det primære formål er at forebygge depression.**

Svag anbefaling for

- Overvej at **fortsætte** behandling med asenapin, lithium, olanzapin, paliperidon og quetiapin hos patienter, der har haft en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomsepisode, **når det primære formål er at forebygge maniske episoder**.

Svag anbefaling imod

- **Fortsæt** kun efter nøje overvejelse behandling med aripriprazol, imipramin, cariprazin, lamotrigin, perphenazin, valproat og ziprasidon, selvom der har været en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomseposode, **når det primære formål er at forebygge maniske episoder**.

Konsensusanbefaling

- For lægemidler, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens til at give en anbefaling for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling, må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til patientens værdier og præferencer. Dette gælder bl.a., hvis der ikke er identificeret evidens for den pågældende type bipolar lidelse eller for forebyggelse af den specifikke type sygdomsepisode.

Høringsud

1.2. Anbefaling for peroral medicinsk vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type 2 hos voksne

Konsensusanbefaling

- Det er god praksis, at beslutning om valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission træffes på baggrund af en individuel vurdering af forventet effekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling for

- Overvej at **fortsætte** behandling med fluoxetin hos patienter, der har haft en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomsepisode, **når det primære formål er at forebygge depressive episoder.**

Svag anbefaling imod

- **Fortsæt** kun efter nøje overvejelse behandling med imipramin og lithium hos patienter, selvom der har været en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomsepisode, **når det primære formål er at forebygge depressive episode.**

Svag anbefaling for

- Overvej at **forsætte** behandling med lithium hos patienter, der har haft en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomsperiode, **når det primære formål er at forebygge hypomani**.

Svag anbefaling imod

- **Fortsæt** kun efter nøje overvejelse behandling med fluoxetin og imipramin, selvom der har været en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger i en akut sygdomsepisode, når **det primære formål er at forebygge hypomani.**

Konsensusanbefaling

- For lægemidler, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens til at give en anbefaling for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling, må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til patientens værdier og præferencer. Dette gælder bl.a., hvis der ikke er identificeret evidens for den pågældende type bipolar lidelse eller for forebyggelse af den specifikke type sygdomsepisode.

Høringsudkast

1.3. Oversigt over anbefalinger for vedligeholdelsesbehandling af voksne med bipolar lidelse type 1 og 2

	Bipolar type 1 lidelse		Bipolar type 2 lidelse	
	Forebyggelse af depressive episode	**Forebyggelse af maniske episoder**	**Forebyggelse af depressive episoder**	**Forebyggelse af hypomaniske episoder**
Overvej at tilbyde vedligeholdelsesbehandling# (svag anbefaling for)	lurasidon quetiapin	asenapin lithium olanzapin paliperidon quetiapin	fluoxetin	lithium
Tilbyd kun efter nøje overvejelse vedligeholdelsesbehandling# (svag anbefaling imod)	aripiprazol asenapin cariprazin imipramin lamotrigin lithium olanzapin paliperidon perphenazin valproat ziprasidon	aripriprazol imipramin cariprazin lamotrigin perphenazin valproat ziprasidon	imipramin lithium	fluoxetin imipramin
God praksis	Det er god praksis, at beslutning om valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission træffes på baggrund af en individuel vurdering af forventet effekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.			
God praksis	For lægemidler, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens til at give en anbefaling for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling, må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til patientens værdier og præferencer. Dette gælder bl.a., hvis der ikke er identificeret evidens for den pågældende type bipolar lidelse eller for forebyggelse af den specifikke type sygdomsepisode.			

Forudsætter en gavnlig effekt i en forudgående akut sygdomsfase og ingen eller acceptable bivirkninger.

Selvom bipolar type 1 og type 2 er undertyper af bipolar lidelse, adskiller lidelserne sig på flere centrale kliniske områder, herunder forekomsten af mani og sygdomsforløb. Resultater fra forsøg af patienter med bipolar type 1 kan derfor ikke nødvendigvis generaliseres til patienter med bipolar type 2.

Anbefalingerne skal ses i sammenhæng med lægemidlernes gældende godkendte indikationer. Anvendelse uden for disse indikationer er off-label og forudsætter en konkret lægefaglig vurdering.

Betydningen af anbefalingstyper
En *svag anbefaling for* betyder, at de fleste patienter vil have gavn af interventionen og bør tilbydes denne. Der kan dog være patienter, hvor interventionen ikke er det rette valg, afhængigt af patientens præferencer, værdier og individuelle situation.

En *svag anbefaling imod* betyder, at de fleste patienter ikke vil have gavn af interventionen, og den bør derfor som udgangspunkt ikke tilbydes. Der kan dog være patienter, hvor interventionen er relevant, afhængigt af patientens præferencer, værdier og individuelle situation.

En *god praksis anbefaling* bygger på faglig konsensus blandt arbejdsgruppen, der har udarbejdet de kliniske anbefalinger. Anbefalingen kan være enten for eller imod en intervention og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, eller når evidensen ikke giver grundlag for at formulere en evidensbaseret anbefaling.

Høringsudkast

1.4. Rationale ved anbefalingerne for voksne med bipolar lidelse type 1 og 2

Rationale for anbefalingerne

Der er samlet set fundet små og usikre gavnlige effekter af medicinsk vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med ingen behandling til forebyggelse af nye depressive, maniske eller hypomaniske episoder hos patienter med bipolar lidelse type 1 og 2. Den samlede gevinst ved interventionerne vurderes som lille. Ved vurderingen af behandlingernes forebyggende effekt blev der i overensstemmelse med GRADE-metoden lagt vægt på de absolutte effekter. En absolut risikoreduktion på mindst 10 procentpoint blev vurderet som en klinisk relevant effekt [16, 17].

Tiltroen til evidensen er lav til meget lav, og evidensgrundlaget er væsentligt begrænset af, at forsøgene primært undersøger fortsat behandling hos patienter, som allerede har haft effekt af og tolereret behandlingen i en akut sygdomsepisode. Effekten af at påbegynde vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission, som ikke allerede modtager medicinsk behandling, er således ikke belyst. Det har derfor ikke været muligt at udarbejde en evidensbaseret anbefaling om opstart af vedligeholdelsesbehandling hos denne patientgruppe. Anbefalingerne omfatter således alene fortsættelse af allerede igangsat behandling.

Ved formuleringen af anbefalingerne er der lagt vægt på den mulige forebyggende effekt af hhv. depression og mani eller hypomani samt en samlet afvejning af gavnlige og skadelige virkninger, tiltroen til evidensen og patienternes værdier og præferencer. Skadevirkningerne er sparsomt belyst i de inkluderede forsøg, men det er velkendt at lægemidlerne kan være forbundet med betydelige og potentielt alvorlige bivirkninger og skadevirkninger, og at disse sandsynligvis er undervurderet i forsøgene som følge af de anvendte diskontinuations- og berigede designs.

På denne baggrund gives der som udgangspunkt en svag anbefaling for de lægemidler, hvor punktestimatet indikerer en klinisk relevant forebyggende effekt (≥ 10 procentpoint), og hvor konfidensintervallet ikke omfatter en væsentlig mulig skadelig effekt, mens der gives en svag anbefaling imod de lægemidler, hvor punktestimatet ikke indikerer en sådan effekt, eller hvor usikkerheden om effekten og risikoen for skadevirkninger samlet set taler imod behandling. Tiltroen til evidensen er imidlertid lav til meget lav, og konfidensintervallerne kan omfatte både en klinisk relevant effekt og en mindre eller ingen effekt samt i enkelte tilfælde en mulig skadelig effekt. Der er således betydelig usikkerhed om behandlingernes forebyggende effekt, også for lægemidler med en svag anbefaling for behandling**.**

Valg af vedligeholdelsesbehandling bør bero på en individuel vurdering af patientens tidligere sygdomsforløb, hvilken type sygdomsepisode der særligt ønskes forebygget, tidligere effekt og bivirkninger samt patientens værdier og præferencer. Patientpræferencerne varierer, og bivirkninger og krav til monitorering kan have væsentlig betydning for accepten af langvarig behandling.

For patienter med bipolar lidelse type 1 er der evidens for forebyggelse af både depressive og maniske episoder for enkelte lægemidler, mens evidensgrundlaget for bipolar lidelse type 2 er mere begrænset. For type 2 er der derfor kun få lægemidler, hvor evidensen giver grundlag for en anbefaling for eller imod behandling. Disse lægemidler er hhv. Imipramin, fluoxetin og lithium.

Tiltroen til evidensen for effekten af imipramin, fluoxetin og lithium er meget lav til behandling af patienter med bipolar lidelse type 2. Punktestimaterne indikerer en klinisk relevant reduktion i risikoen for henholdsvis depressive og hypomaniske episoder. Konfidensintervallerne er dog brede og forenelige med

Høringsudkast

både en gavnlig effekt, ingen klinisk relevant effekt og en øget risiko for nye episoder. Der er således betydelig usikkerhed om både størrelsen og retningen af behandlingernes forebyggende effekt.

For imipramin omfatter konfidensintervallet en betydelig mulig øget risiko for depressive episoder, hvilket sammen med den meget lave tiltro til evidensen og lægemidlets kendte bivirkninger har ført til en svag anbefaling imod behandling.

For fluoxetin og lithium vurderes den mulige forebyggende effekt samlet set at tale for en svag anbefaling for behandling, selvom der fortsat er betydelig usikkerhed om effekten. Denne usikkerhed understreger vigtigheden af en individuel afvejning af gavnlige og skadelige virkninger samt patientens værdier og præferencer.

1.5. Kliniske overvejelser

Individuel og helhedsorienteret behandlingsplan
Vedligeholdelsesbehandling bør tilrettelægges individuelt og kan omfatte både medicinske og non-farmakologiske indsatser. Valget af behandling bør ske under hensyntagen til patientens sygdomsforløb, tidligere behandlingserfaringer og præferencer. Nogle patienter ønsker ikke medicinsk behandling, og non-farmakologiske indsatser kan derfor få en særlig betydning for disse patienter. En væsentlig andel af patienter med bipolar lidelse vil desuden få en ny affektiv episode trods medicinsk vedligeholdelsesbehandling, hvorfor det er særligt vigtigt også at overveje relevante non-farmakologiske indsatser.

Vedligeholdelsesbehandling bør som udgangspunkt omfatte psykoedukation med fokus på tidlige tegn på sygdomsforværring, stressorer, mestringsstrategier, identifikation af eventuelle udløsende faktorer og non-farmakologiske tiltag til at afhjælpe symptomer.

Medicinsk peroral vedligeholdelsesbehandling bør tilbydes på baggrund af en individuel afvejning af den forventede gavnlige effekt og potentielle bivirkninger. Afvejningen bør ske i dialog med patienten med henblik på at tilrettelægge en individuel og behovstilpasset behandlingsplan under hensyntagen til patientens værdier og præferencer, tidligere erfaringer med medicin, forventet behandlingsvarighed og medicinhåndtering i dagligdagen.

Pårørende og andre nære omsorgspersoner kan have vigtig viden om patientens symptomer, tidligere sygdomsforløb, oplevede bivirkninger, komorbiditet, eventuelt rusmiddelbrug og øvrige forhold af betydning for behandlingen. For nogle patienter kan pårørende være en vigtig støtte i forbindelse med behandlingsvalg, opfølgning og håndtering af bivirkninger. Det bør derfor drøftes med patienten, om og hvordan pårørende eller andre nære omsorgspersoner ønskes inddraget.

Dette gælder særligt for unge voksne, især hvis de samtidig har et problematisk brug af rusmidler. Forældre eller andre nære pårørende vil ofte have værdifuld viden om den unges sygdomshistorie, herunder perioder som den unge selv kan have svært ved at redegøre for på grund af psykisk sygdom eller rusmiddelbrug. For nogle unge patienter kan det være relevant løbende at drøfte mulighederne for inddragelse af pårørende eller andre nære omsorgspersoner.

Ved opstart af behandlingen bør patienten informeres om den forventede effekt, mulige bivirkninger, og risici ved brat ophør med behandlingen, herunder ophørssymptomer. Patienten bør samtidig informeres om, at det for nogle kan tage lang tid af afslutte behandlingen, selv ved langsom og planlagt udtrapning.

Høringsudkast

Under den fortsatte behandling kan pårørende efter patientens ønske støtte patienten i dialogen med behandleren og bidrage til håndtering af medicin samt opfølgning på behandlingseffekt, bivirkninger og eventuel nedtrapning eller seponering. Det bør være tydeligt, hvem der har ansvaret for den videre opfølgning.

Opstart og skift af behandling
Der mangler evidens for opstart af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter med bipolar lidelse, som er i remission og ikke allerede er i medicinsk behandling. Ved overvejelse om opstart af medicinsk vedligeholdelsesbehandling bør der foretages en grundig individuel vurdering med afvejning af den forventede gavnlige effekt og potentielle bivirkninger samt patientens sygdomsforløb, værdier og præferencer.

De identificerede randomiserede forsøg anvender berigede diskontinuationsdesigns, hvor patienterne forud for randomisering har modtaget behandling med et eller flere lægemidler. Patienterne randomiseres herefter til enten at fortsætte den hidtidige behandling eller overgå til en anden aktiv behandling eller placebo.

Evidensen kan i mindre grad belyse konsekvenserne af at fortsætte eller ændre en allerede igangsat behandling. Dette omfatter både skift fra ét lægemiddel til et andet og ændring fra kombinationsbehandling til monoterapi.

Fortolkningen af resultaterne afhænger imidlertid af den forudgående behandling og studiedesignet, herunder hvilke patienter der blev randomiseret, og hvordan den tidligere behandling blev seponeret. Resultaterne kan derfor ikke uden videre anvendes til at vurdere den *generelle effekt* af at skifte mellem lægemidler eller til at sammenligne lægemidlernes forebyggende effekt uafhængigt af den forudgående behandling. Se bilag afsnit 1.4 for resultater af de aktive sammenligninger.

Behandlingsvarighed og opfølgning
Hos patienter, der har haft en gavnlig effekt af behandlingen i en akut sygdomsepisode og ingen eller acceptable bivirkninger, bør beslutning om fortsættelse af behandlingen efter opnået hel eller delvis remission ske efter individuel vurdering. Behandlingsvarigheden bør fastlægges individuelt under hensyntagen til sygdomsforløbet, tidligere sygdomsepisoder, patientens værdier og præferencer samt eventuelt i dialog med pårørende. Et tidligere sygdomsforløb med hyppige eller alvorlige sygdomsepisoder kan tale for en længere behandlingsperiode, mens et sygdomsforløb med få eller milde sygdomsepisoder kan tale for en kortere behandlingsperiode.

Behovet for fortsat behandling bør revurderes løbende, fx hver sjette måned, med vurdering af behandlingseffekt, bivirkninger og patientens præferencer. Ved revurderingen bør der tages stilling til, om behandlingen skal fortsættes uændret, justeres eller eventuelt ophøre. Effekten af vedligeholdelsesbehandling ud over to år er kun sparsomt belyst i randomiserede forsøg, hvorfor beslutningen om længerevarende behandling må bero på en individuel klinisk vurdering. Se Medicinrådets *Seponeringslisten* [18].

Valg af lægemiddel
Valg af lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling bør tage udgangspunkt i formålet med behandlingen, herunder hvilken type sygdomsepisode der primært ønskes at forebygge: depressive og/eller maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og depressive og/eller hypomaniske episoder ved bipolar lidelse type 2. Der bør samtidig lægges vægt på, om patienten tidligere har haft gavnlig effekt af lægemidlet i en akut sygdomsepisode og har tolereret behandlingen uden uacceptable bivirkninger.

Høringsudkast

For nogle lægemidler foreligger der ikke randomiserede forsøg, mens evidensen for andre lægemidler er utilstrækkelig til at understøtte en generel anbefaling for eller imod anvendelse, eksempelvis på grund af meget lav tiltro til evidensen og en beskeden og usikker estimeret effekt. For disse lægemidler må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til blandt andet tidligere behandlingseffekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.

Ved valg af lægemiddel bør der desuden tages hensyn til lægemidlets bivirkningsprofil, patientens somatiske komorbiditet, risiko for lægemiddelinteraktioner, behov for monitorering, tidligere erfaringer med behandlingen samt patientens værdier og præferencer. For nogle patienter kan risikoen for vægtøgning, metaboliske bivirkninger, sedation, nyrepåvirkning eller påvirkning af skjoldbruskkirtlen have afgørende betydning for valg af behandling. Hos patienter med udfordringer i forhold til monitorering eller forventet adhærens kan disse forhold ligeledes have betydning for præparatvalget.

Kombinationsbehandling med flere lægemidler er ikke systematisk undersøgt eller vurderet i denne nationale kliniske anbefaling, og der kan derfor ikke på baggrund af anbefalingen drages konklusioner om effekten af kombinationsbehandling eller gives anbefalinger om valg og sammensætning af denne.

Ophør og nedtrapning
Ved behandlingsophør med lithium bør lithiumdosis aftrappes over minimum 3 måneder. Pludselig seponering kan fremprovokere tilbagefald med akut sygdomsepisode, særligt mani.

Ved behandlingsophør med antipsykotika og antikonvulsiva aftrappes dosis over minimum 4 uger, men i mange tilfælde over længere tid. Antipsykotika bør i nogle tilfælde aftrappes over betydeligt længere tid, afhængig af varigheden af den akutte behandling.

Behandlingsophør med antidepressiva aftrappes dosis tilsvarende over minimum 4 uger medmindre patienten har udviklet maniske symptomer som led i en hypomani, mani eller blandingstilstand, hvor antidepressiva skal seponeres umiddelbart, for at undgå forværring af maniske symptomer.

Monitorering og særlige forhold
Ved anvendelse af antipsykotika til skrøbelige ældre bør der udvises ekstra forsigtighed, idet der generelt er øget risiko for skadelige virkninger, herunder risiko for fald.
Ved behandling med lithium, skal plasmakoncentration af lithium bestemmes hver 3.-6. måned og der måles samtidig kreatinin. TSH og calcium monitoreres årligt så længe behandlingen pågår. Lithium har et snævert terapeutisk indeks og der bør udvises særlig opmærksomhed i forhold til stabilt væskeindtag og på symptomer på forgiftning. Lithiumbehandling bør ikke initieres eller fortsættes, hvis der ikke er adgang til måling af plasmakoncentration af lithium eller hvis nødvendig måling af plasmakoncentration ikke kan forventes at kunne gennemføres. NSAID bør normalt ikke anvendes under pågående lithiumbehandling og patienterne bør informeres herom ved behandlingsstart.

Patienter med afhængighed af alkohol og som er i behandling med lithium bør monitoreres oftere med blodprøver, idet alkohol er dehydrerende og kan hos nogle patienter bevirke forhøjede koncentrationer af lithium i blodet.

Afhængighed af alkohol og andre rusmidler kan være forbundet med nedsat adhærens til behandlingen og afledte helbredsudfordringer, hvorfor rusmiddelbrug bør afdækkes og indgå i overvejelser vedrørende behandlingsvalg. Der bør være særlig opmærksomhed på dette hos unge voksne. Når der er en mistanke om rusmiddelbrug hos denne gruppe, bør der derfor være en ekstra opmærksomhed på at spørge nysgerrigt ind til rusmidlernes funktion og den unges generelle trivsel.

Høringsudkast

Ved behandling med antipsykotika måles EKG og vægt inden behandlingsstart. Vægten måles igen tre måneder efter opstart og herefter årligt, så længe behandlingen pågår. Ved klinisk betydende vægtøgning (7%) bør der foretages en individuel vurdering af behovet for tiltag, herunder eventuel justering af den medicinske behandling.

Høringsudkast

1.6. Grundlag for anbefalingen

Anbefalingens retning og styrke fastlægges på baggrund af en samlet vurdering af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patienternes værdier og præferencer samt tiltroen til evidensen. Derudover indgår ressourceforbrug, lighed i sundhed, accept og gennemførlighed i vurderingen.

I skemaet nedenfor fremgår den samlede vurdering af de enkelte domæner. Vurderingerne uddybes efter skemaet.

Domæne	Vurdering
Gavnlige og skadelige virkninger	☐ Overvejende fordele ved interventionen ☒ **Lille gevinst ved interventionen eller små forskelle mellem alternativerne** ☐ Væsentlige ulemper ved interventionen ☐ Ikke angivet
Kvaliteten af evidensen	☐ Høj ☐ Moderat ☐ Lav ☒ **Meget lav** ☐ Ikke angivet
Patientpræferencer	☐ Vi forventer, at de fleste patienter vil vælge interventionen ☒ **Betydelig variation er forventet** ☐ Vi forventer, at få patienter vil vælge interventionen ☐ Usikkert/ikke angivet
Ressourcer	☒ **Ingen væsentlige problemer** ☐ Nogle udfordringer ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet
Lighed i sundhed	☐ Ingen væsentlige problemer ☒ **Nogle udfordringer** ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet
Accept	☐ Ingen væsentlige problemer ☒ **Nogle udfordringer** ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet
Gennemførlighed	☒ **Ingen væsentlige problemer** ☐ Nogle udfordringer ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet

Høringsudkast

Gavnlige og skadelige virkninger

For voksne med bipolar lidelse type 1 tyder evidensen samlet set på, at vedligeholdelsesbehandling med nogle lægemidler, givet som fortsættelsesbehandling efter en akut sygdomsepisode, kan reducere risikoen for nye sygdomsepisoder sammenlignet med placebo, men størrelsen og sikkerheden af effekten varierer mellem lægemidler og mellem forskellige typer af sygdomsepisoder. Effekten synes generelt tydeligst for forebyggelse af maniske episoder, mens effekten på depressive episoder er mere varierende og usikker. For nogle lægemidler ses klinisk relevante reduktioner i risikoen for nye episoder, mens effekten for andre er lille eller meget usikker.

Behandlingen kan samtidig være forbundet med skadelige virkninger. For flere lægemidler ses en mulig øget risiko for vægtøgning, mens evidensen for alvorlige hændelser, sedation, selvmordsadfærd og frafald generelt er usikker. Tiltroen til evidensen er lav eller meget lav, og der mangler desuden data for flere patientrelevante outcomes, herunder livskvalitet.

For voksne med bipolar lidelse type 2 er evidensgrundlaget væsentligt mere begrænset. Der foreligger evidens for lithium og enkelte antidepressiva, men tiltroen til effektestimaterne er gennemgående meget lav. For antipsykotika og antikonvulsiva blev der ikke identificeret evidens hos patienter med bipolar lidelse type 2. Det er derfor vanskeligt at vurdere balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger for denne patientgruppe.

Samlet vurderes der for nogle lægemidler at være en mulig klinisk relevant gavnlig effekt på forebyggelse af nye sygdomsepisoder, særligt ved bipolar lidelse type 1, men denne skal afvejes mod risikoen for bivirkninger. For flere lægemidler er balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger usikker på grund af lav eller meget lav tiltro til evidensen og manglende data for flere relevante outcome.

Det er velkendt, at behandling med antipsykotika er forbundet med risiko for bevægeforstyrrelser, sedation og metaboliske bivirkninger, herunder vægtøgning, abdominal fedme, forhøjede blodlipider og forhøjet blodsukker.

Risikoen for skadevirkninger i de inkluderede forsøg vurderes sandsynligvis at være undervurderet, blandt andet som følge af anvendelsen af berigede diskontinuationsdesigns. Vurderingen af skadevirkninger er derfor suppleret med information fra produktinformation.

Se bilag for en gennemgang af evidensen for de enkelte outcomes.

Tiltro til evidensen
Tiltro til evidensen er samlet set lav til meget lav.

Patientpræferencer
Baseret på både klinisk erfaring og kvalitativ evidens vurderes det, at der er varierende patientpræferencer hos patienter med bipolar type 1 og 2 lidelse. Dette understøtter behovet for individualiseret behandling og løbende dialog mellem patient og behandler om effekt, bivirkninger og behandlingsmål.

Høringsudkast

Klinisk erfaring

Arbejdsgruppen vurderer, at der vil være varierende præferencer i forhold til at forebygge en ny episode og der kan være forskellige præferencer afhængig af tidligere sygdomsforløb og patientens egne ønsker.

For patienter med bipolar lidelse type 1 kan det være væsentligt at forebygge maniske episoder. Da depressive episoder også udgør en betydelig del af sygdomsforløbet for mange, vil forebyggelse af depression ligeledes være en vigtig prioritet.

For patienter med bipolar lidelse type 2 vurderes det, at de fleste patienter vil prioritere forebyggelse af depression ved valg af behandling, da depressive episoder er hyppigere og forbundet med større sygelighed end hypomaniske episoder.

Behov for regelmæssige blodprøver, EKG og anden monitorering kan have betydning for nogle patienters præferencer, herunder hos patienter som oplever undersøgelser eller monitorering som belastende.

Gruppen af patienter med bipolar lidelse og deres sygdomsforløb meget heterogen, og mange individuelle præferencer og værdier vurderes at have betydning for valg af behandling.

Fokusgruppeinterview

Der blev gennemført et fokusgruppeinterview med fire personer med bipolar lidelse, som modtog medicinsk vedligeholdelsesbehandling, med det formål at opnå indblik i, hvilke forhold der er vigtige for mennesker med bipolar lidelse i relation til denne behandling. Interviewet blev efterfølgende analyseret ved hjælp af tematisk analyse med fokus på forhold relateret til medicinsk vedligeholdelsesbehandling, patientpræferencer, accept af behandling og oplevelser med patientinvolvering. Analysen resulterede i de fire nedenfor beskrevne kategoriserede fund.

Behov for individualiseret behandling og fælles beslutningstagning

Et gennemgående tema i interviewene var, at informanterne oplevede betydelig individuel variation i både sygdomsforløb og respons på medicinsk behandling, hvorfor én standardiseret behandling ikke anses som tilstrækkelig for alle. Informanterne beskrev betydelige forskelle i både effekt, bivirkninger og behov i relation til medicinsk behandling.

Flere informanter fremhævede betydningen af at blive lyttet til og inddraget i valg og justering af behandling. Det blev beskrevet som vigtigt, at behandlere tog patienternes egne erfaringer med effekt og bivirkninger alvorligt, og at der var mulighed for løbende dialog om behandlingens effekt, bivirkninger og betydning i hverdagen (fx arbejde, familieliv og sociale aktiviteter).

Flere informanter rapporterede oplevelser af ikke at blive hørt, herunder at deres beskrivelser af bivirkninger og ønsker om behandlingsændringer ikke blev tillagt tilstrækkelig vægt. Omvendt beskrev flere, at tillid til behandlere og oplevelsen af at blive mødt individuelt havde stor betydning for accept af behandling og oplevelsen af tryghed.

Flere informanter beskrev betydningen af, at medicinsk behandling blev oplevet som noget, der løbende kunne revurderes i samarbejde med behandlere.

Bivirkninger vurderes i relation til funktion, hverdagsliv og livskvalitet

Informanterne beskrev, at bivirkninger havde stor betydning for oplevelsen af behandling, men at tolerancen over for bivirkninger varierede betydeligt mellem personer.

Høringsudkast

Bivirkninger blev primært vurderet i relation til deres betydning for hverdagsliv, funktionsevne og livskvalitet. Flere beskrev, at de kunne acceptere bivirkninger, hvis behandlingen samtidig gav stabilitet og reducerede sygdomsbelastning. Omvendt blev bivirkninger, der påvirkede funktionsevne eller identitet i hverdagen, beskrevet som potentielle "dealbreakers". Der blev blandt andet nævnt vægtøgning, sedation, rystelser, kognitive vanskeligheder, svedtendens og påvirkning af energiniveau som betydningsfulde bivirkninger. Flere understregede, at betydningen af bivirkninger også afhang af livssituation, arbejde, familieliv og personlige værdier.

Flere informanter beskrev desuden behov for hurtigere og mere fleksibel revurdering af behandling ved betydelige bivirkninger.

Medicinsk vedligeholdelsesbehandling opleves for mange som vigtig for stabilitet, men bør ikke stå alene

Et gennemgående perspektiv var, at medicinsk behandling blev beskrevet som vigtig for stabilitet og forebyggelse af tilbagefald. Flere gav udtryk for, at de oplevede medicinen som afgørende for at kunne fungere i hverdagen og opretholde et stabilt liv.

Samtidig var det et gennemgående tema, at medicin ikke blev oplevet som tilstrækkelig behandling i sig selv. Informanterne beskrev behov for supplerende støtte i form af fx psykoedukation, terapi, social støtte og hjælp til at udvikle mestringsstrategier.

Det blev beskrevet, at medicinen gjorde det muligt at arbejde med sig selv og lære egne symptomer og behov bedre at kende. Informanterne understregede samtidig betydningen af stabilitet og kontinuitet i behandlingsforløb og relationer til behandlere.

Flere informanter beskrev desuden et behov for fortsat at kunne forestille sig muligheden for senere nedtrapning eller ændring af behandling, selv blandt personer som aktuelt oplevede behandlingen som nødvendig.

Særlige overvejelser ved børn og unge

Informanterne udtrykte generelt større forbehold i relation til medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge end hos voksne. Flere pegede på usikkerhed omkring diagnosticering i ungdomsårene samt betydningen af udvikling, sociale forhold og livsomstændigheder.

Der blev lagt vægt på behovet for grundig udredning, tæt opfølgning og inddragelse af psykosociale og familiemæssige forhold. Flere understregede betydningen af at blive set, hørt og støttet som barn eller ung og fremhævede, at medicin ikke bør stå alene.

Enkelte informanter fremhævede samtidig, at tidlig behandling i visse tilfælde kan være fordelagtigt. Overordnet pegede drøftelserne dog på behov for særlig forsigtighed og individualisering ved medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge.

Høringsudkast

Ressourcer
Prisen varierer mellem de undersøgte lægemidler. Det vurderes samlet set ikke, at prisen på de undersøgte lægemidler vil give anledning til ulighed i sundhed.

Lighed i sundhed
Bekymring for, om patienter med tidligere eller aktuel afhængighed eller skadeligt rusmiddelbrug kan følge den nødvendige monitorering og være opmærksomme på væskebalancen, kan medføre, at denne patientgruppe i mindre grad tilbydes farmakologisk behandling trods et behandlingsbehov. Dette kan bidrage til ulighed i sundhed.

Somatiske problemstillinger kan desuden være mindre erkendte hos unge voksne, særligt ved samtidigt problematisk rusmiddelbrug, hvilket kan bidrage til ulighed i opsporing og behandling.

Accept
Det forventes, at nogle patienter ikke vil ønske behandling med lithium eller antipsykotika på grund af risikoen for bivirkninger, særligt da der er tale om langvarig behandling.

Det forventes, at nogle patienter ikke vil ønske behandling med lithium på grund af behovet for regelmæssige blodprøver og EKG-kontrol, samt behovet for løbende opmærksomhed på væskeindtag og interaktioner med visse typer smertestillende medicin.

Flere af de anbefalede antipsykotika, antidepressiva og antikonvulsiva er forbundet med en trafiksikkerhedsmæssig risiko, og midlertidigt kørselsforbud bør udstedes ved behandlingsstart. Kørselsforbud er nærmere beskrevet i *Vejledning om helbredskrav til kørekort* [19]. Endvidere kan kørselsforbud være nødvendigt ved behandling med lægemidlerne, hvor der opstår sedation.

Accept af medicinsk vedligeholdelsesbehandling kan desuden være påvirket af patientens oplevelse af inddragelse, mulighed for løbende dialog om behandling og oplevelsen af at blive taget alvorligt i forhold til effekt og bivirkninger.

Gennemførlighed
Anbefalingen vurderes at være gennemførlig i klinisk praksis, da behandlingen kan varetages inden for eksisterende organisatoriske rammer og arbejdsgange. Behandling med antipsykotika er allerede omfattet af den gældende *Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser* [20].

Anbefalingen vurderes derfor ikke at kræve væsentlige ændringer i eksisterende procedurer eller arbejdsgange.

Høringsudkast

2. Anbefalinger for børn og unge med bipolar lidelse

2.1. Anbefaling for medicinsk peroral vedligeholdelsesbehandling ved bipolar type 1 lidelse hos børn og unge

Konsensusanbefaling

- Det er god praksis, at beslutning om valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission træffes på baggrund af en individuel vurdering af forventet effekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod

- **Fortsæt** kun efter nøje overvejelse behandling med lithium hos børn og unge, selvom der har været en gavnlig effekt og ingen/acceptable bivirkninger under en akut sygdomsepisode, **når det primære formål er at forebygge en ny affektiv episode.**

Konsensusanbefaling

- For lægemidler, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens til at give en anbefaling for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling, må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til patientens værdier og præferencer. Dette gælder bl.a., hvis der ikke er identificeret evidens for den pågældende type bipolar lidelse eller for forebyggelse af den specifikke type sygdomsepisode.

2.2. Anbefaling for medicinsk peroral vedligeholdelsesbehandling ved bipolar lidelse type 2 hos børn og unge

Konsensusanbefaling

- Det er god praksis, at beslutning om valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission træffes på baggrund af en individuel vurdering af forventet effekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.

Konsensusanbefaling

- For lægemidler, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens til at give en anbefaling for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling, må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til patientens værdier og præferencer. Dette gælder bl.a., hvis der ikke er identificeret evidens for den pågældende type bipolar lidelse eller for forebyggelse af den specifikke type sygdomsepisode.

Høringsudkast

2.3. Oversigt over anbefalinger for fortsættelsesbehandling hos børn og unge med bipolar lidelse

	Bipolar type 1 lidelse		Bipolar type 2 lidelse	
	Forebyggelse af depressive episode	**Forebyggelse af maniske episoder**	**Forebyggelse af depressive episoder**	**Forebyggelse af hypomaniske episoder**
Overvej at tilbyde vedligeholdelsesbehandling# (svag anbefaling for)				
Tilbyd kun efter nøje overvejelse vedligeholdelsesbehandling# (svag anbefaling imod)	lithium: forebyggelse af ny episode, uvist hvilken type ǂ, §			
God praksis	Det er god praksis, at beslutning om valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission træffes på baggrund af en individuel vurdering af forventet effekt, bivirkninger samt patientens værdier og præferencer.			
God praksis	For lægemidler, hvor der ikke er tilstrækkelig evidens til at give en anbefaling for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling, må en eventuel anvendelse bero på en individuel klinisk vurdering under hensyntagen til patientens værdier og præferencer. Dette gælder bl.a., hvis der ikke er identificeret evidens for den pågældende type bipolar lidelse eller for forebyggelse af den specifikke type sygdomsepisode.			

Forudsætter effekt i en forudgående akut sygdomsfase og få eller ingen bivirkninger.
ǂIkke belyst ift. forebyggelse af depression, mani eller hypomani, men alene for ny episode hvor typen ikke var beskrevet.

Anbefalingerne skal ses i sammenhæng med lægemidlernes gældende godkendte indikationer. Anvendelse uden for disse indikationer er off-label og forudsætter en konkret lægefaglig vurdering. Se kapitel 4, *Lægemidler omfattet af NKA og deres godkendte anvendelsesområde i Danmark*, for nærmere information om de godkendte indikationer.

2.4. Rationale ved anbefalingerne for børn og unge med bipolar lidelse type 1 og 2

Rationale for anbefalingerne
Evidensgrundlaget for medicinsk vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med ingen behandling af bipolar lidelse hos børn og unge er meget begrænset. Der blev alene identificeret ét randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 31 børn og unge med bipolar lidelse type 1, som undersøgte fortsat behandling med lithium efter opnået respons og stabilisering under en forudgående åben behandlingsfase med lithium. Der foreligger således ikke randomiseret evidens for opstart af lithium hos børn og unge i remission, som ikke allerede har haft effekt af og tolereret behandlingen.

Lithium kan muligvis reducere risikoen for en ny affektiv episode sammenlignet med placebo, svarende til 421 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede. Tiltroen til estimatet er imidlertid meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og meget alvorlig upræcision. Det er samtidig usikkert, om lithium påvirker risikoen for alvorlige hændelser, frafald, selvmordsadfærd og vægtøgning, og en række øvrige vigtige udfald, herunder psykiatrisk indlæggelse, livskvalitet, global kognitiv funktion, sedation og nyrepåvirkning, blev ikke belyst.

Den mulige gavnlige effekt af lithium er alene belyst for en ny episode af enhver type. Forsøget giver ikke grundlag for at vurdere effekten specifikt på forebyggelse af depressive, maniske eller hypomaniske episoder. På grund af den meget lave tiltro til evidensen, usikkerheden om potentielle skadevirkninger og manglende viden om effekten på de enkelte typer af affektive episoder vurderer arbejdsgruppen, at lithium kun bør fortsættes efter nøje overvejelse hos børn og unge med bipolar lidelse type 1, når det primære formål er at forebygge en ny affektiv episode.

For antipsykotika, antikonvulsiva og antidepressiva blev der ikke identificeret randomiseret, placebokontrolleret evidens, som kunne belyse gavnlige eller skadelige virkninger af vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge med bipolar lidelse type 1 eller type 2. Der blev heller ikke identificeret evidens for lithium sammenlignet med placebo hos børn og unge med bipolar lidelse type 2. Der er derfor ikke grundlag for at formulere evidensbaserede anbefalinger for disse behandlinger.

På denne baggrund vurderer arbejdsgruppen, at valg af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge i remission bør bero på en individuel vurdering og til en vis grad ved ekstrapolation af resultater fra randomiserede forsøg hos voksne og dermed anbefalingerne for voksne. I vurderingen bør indgå den forventede gavnlige effekt, potentielle bivirkninger, tidligere behandlingsrespons samt barnets eller den unges værdier og præferencer. Dette danner grundlag for god praksis-anbefalingen for de behandlinger og kliniske situationer, hvor der ikke foreligger tilstrækkelig evidens til at formulere en evidensbaseret anbefaling.

Høringsudkast

2.5. Kliniske overvejelser

Individuel og helhedsorienteret behandlingsplan
Anbefalingen omfatter børn og unge med bipolar lidelse type 1 og 2. Diagnosen stilles efter samme kriterier som hos voksne, men kan være vanskeligere at stille hos børn og unge. Derfor udvises særlig forsigtighed ved medicinsk behandling af denne patientgruppe og være opmærksomhed på andre forhold der kan have betydning for barnets eller den unges symptomer og trivsel.
Vedligeholdelsesbehandling bør tilrettelægges individuelt og kan omfatte både medicinske og non-farmakologiske indsatser. En væsentlig andel af børn og unge med bipolar lidelse vil få en ny affektiv

episode trods medicinsk vedligeholdelsesbehandling, hvorfor det er særligt vigtigt også at overveje relevante non-farmakologiske indsatser.

Vedligeholdelsesbehandling bør altid omfatte psykoedukation med fokus på tidlige tegn på sygdomsforværring, stressorer, mestringsstrategier, identifikation af eventuelle udløsende faktorer og non-farmakologiske tiltag til at afhjælpe symptomer.

Medicinsk peroral vedligeholdelsesbehandling bør tilbydes på baggrund af en individuel afvejning af den forventede gavnlige effekt og potentielle bivirkninger. Afvejningen bør ske i dialog med barnet eller den unge og under hensyntagen til alder og modenhed med henblik på at tilrettelægge en individuel og behovstilpasset behandlingsplan. Der bør blandt andet tages hensyn til barnets eller den unges værdier og præferencer, tidligere erfaringer med medicin, forventet behandlingsvarighed og medicinhåndtering i dagligdagen.

Forældre, pårørende og andre nære omsorgspersoner kan have vigtig viden om barnets eller den unges symptomer, tidligere sygdomsforløb, oplevede bivirkninger, komorbiditet, eventuelt rusmiddelbrug og øvrige forhold af betydning for behandlingen. Dette kan være særligt relevant, hvis psykisk mistrivsel eller rusmiddelbrug har gjort det vanskeligt for barnet eller den unge selv at redegøre for dele af sygdomsforløbet.

Forældre og andre nære omsorgspersoner kan desuden være en vigtig støtte i forbindelse med behandlingsvalg, opfølgning og håndtering af bivirkninger og bør derfor inddrages relevant under hensyntagen til barnets eller den unges alder og modenhed. Der bør samtidig være opmærksomhed på behovet for støtte til familien som helhed, herunder eventuelt søskende.

Ved opstart af behandlingen bør barnet eller den unge og relevante omsorgspersoner informeres om den forventede effekt, mulige bivirkninger og risici ved brat ophør med behandlingen, herunder ophørssymptomer. Det bør samtidig fremgå, at det for nogle patienter kan tage lang tid at afslutte behandlingen, selv ved langsom og planlagt udtrapning.

Under den fortsatte behandling kan forældre eller andre nære omsorgspersoner støtte barnet eller den unge i dialogen med behandleren og bidrage til opfølgning på behandlingseffekt, bivirkninger og eventuel nedtrapning eller seponering. Det bør være tydeligt, hvem der har ansvaret for den videre opfølgning.

Opstart og skift af behandling
Der mangler evidens for opstart af medicinsk vedligeholdelsesbehandling hos patienter med bipolar lidelse, som er i remission og ikke allerede er i medicinsk behandling. Samtidig er medicinsk behandling forbundet med potentielle bivirkninger, herunder blandt andet sedation, vægtøgning, svimmelhed, agitation, nyrepåvirkning og påvirkning af skjoldbruskkirtlen. Ved overvejelse om opstart af medicinsk vedligeholdelsesbehandling bør der derfor foretages en grundig individuel vurdering med afvejning af den forventede gavnlige effekt og potentielle bivirkninger samt patientens sygdomsforløb, værdier og præferencer.
Effekten af at skifte vedligeholdelsesbehandling til et andet lægemiddel end det, der blev anvendt i den forudgående akutte sygdomsepisode, er ligeledes ikke belyst. Et eventuelt skift bør derfor bero på en individuel vurdering, herunder patientens tidligere behandlingsrespons, bivirkningsprofil, værdier og præferencer samt en klinisk vurdering.

Behandlingsvarighed og opfølgning

Høringsudkast

Hos børn og unge, der har haft gavnlig effekt af behandlingen i den forudgående akutte sygdomsfase og ingen eller acceptable bivirkninger, bør beslutning om fortsættelse af behandlingen efter opnået hel eller delvis remission ske efter individuel vurdering. Beslutningen bør træffes under hensyntagen til sygdomsforløbet, tidligere sygdomsepisoder, barnets eller den unges værdier og præferencer samt under relevant inddragelse af forældre eller andre nære omsorgspersoner.
Et tidligere sygdomsforløb med hyppige eller alvorlige sygdomsepisoder kan tale for en længere behandlingsperiode, mens et sygdomsforløb med få eller milde sygdomsepisoder kan tale for en kortere behandlingsperiode.

Behovet for fortsat behandling og eventuelt behandlingsophør bør revurderes løbende og mindst hver sjette måned. Effekten af vedligeholdelsesbehandling ud over to år er kun sparsomt belyst, herunder også hos voksne. Se Medicinrådets "Seponeringslisten" [67].

Valg af lægemiddel
Evidensen for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af børn og unge med bipolar lidelse er meget begrænset. Valg af lægemiddel bør derfor tage udgangspunkt i en individuel afvejning af forventede gavnlige virkninger og potentielle bivirkninger samt barnets eller den unges værdier og præferencer. Der bør samtidig lægges vægt på, om barnet eller den unge har haft gavnlægemidlet og har tolereret behandlingen i den forudgående akutte sygdomsfase.
For børn og unge med bipolar lidelse type 1 er lithium undersøgt som fortsættelsesbehandling til forebyggelse af en ny affektiv episode. Da typen af den nye affektive episode ikke er rapporteret i evidensgrundlaget, er det ikke muligt at vurdere, om behandlingen specifikt forebygger maniske eller depressive episoder. Evidensen fra den placebokontrollede sammenligning bygger på et studie, hvor deltagerne havde modtaget lithium forud for randomisering. Resultaterne vedrører således fortsættelse af allerede igangsat behandling og kan ikke uden videre overføres til patienter, hvor behandling først påbegyndes i remission.
For øvrige lægemidler er der ikke identificeret tilstrækkelig evidens til at give anbefalinger for eller imod anvendelse som vedligeholdelsesbehandling hos børn og unge med bipolar lidelse,

Ophør og nedtrapning
Ved behandlingsophør med lithium bør lithiumdosis aftrappes over minimum 3 måneder. Pludselig seponering kan fremprovokere tilbagefald med akut sygdomsepisode, særligt mani, samt ophørssymptomer. Ved behandlingsophør med antipsykotika bør dosis aftrappes over minimum 4 uger, men aftrapningen bør i nogle tilfælde ske over betydeligt længere tid, blandt andet afhængigt af behandlingens varighed.

Ved nedtrapning bør barnet eller den unge samt forældre og andre relevante omsorgspersoner informeres og støttes, og der bør foreligge en tydelig plan for opfølgningen. Dette er særligt vigtigt ved samtidigt rusmiddelbrug. Der bør samtidig være opmærksomhed på, hvilket ansvar der lægges på forældre og andre omsorgspersoner, så de først og fremmest kan varetage deres rolle som forældre eller omsorgspersoner og ikke får overdraget et behandlingsmæssigt ansvar, der bør ligge hos sundhedspersonalet.

Monitorering og særlige forhold
Ved behandling med lithium skal plasmakoncentrationen af lithium bestemmes hver 3.–6. måned, og der måles samtidig kreatinin. TSH og calcium monitoreres årligt, så længe behandlingen pågår. Lithium har et snævert terapeutisk indeks, og der bør udvises særlig opmærksomhed på stabilt væskeindtag og symptomer på forgiftning. Lithiumbehandling bør ikke initieres eller fortsættes, hvis der ikke er adgang til måling af plasmakoncentrationen af lithium, eller hvis den nødvendige monitorering ikke forventes at kunne gennemføres.

Høringsudkast

Ved behandling med antipsykotika bør der være særlig opmærksomhed på metaboliske og kardiovaskulære bivirkninger. Inden behandlingsstart bør vægt og højde måles og BMI beregnes. Hos børn og unge bør udviklingen i disse mål følges over tid under hensyntagen til barnets eller den unges vækst og udvikling. Vægt bør følges tæt efter behandlingsstart og ved længerevarende behandling. Ved vægtøgning eller behandling med et antipsykotisk lægemiddel med høj metabolisk risikoprofil bør monitoreringen intensiveres og efter klinisk vurdering suppleres med relevante metaboliske undersøgelser, herunder lipider.

Der bør desuden være opmærksomhed på andre metaboliske risikofaktorer, herunder blodtryk og glukosestofskifte, samt på øvrige bivirkninger, der kan have betydning for barnets eller den unges fysiske og psykiske trivsel og for muligheden for at fortsætte behandlingen. Ved klinisk relevante ændringer bør behovet for fortsat behandling, dosisjustering eller skift af lægemiddel revurderes.

Mange psykofarmaka kan påvirke hjertets impulsledning. Inden behandling med sådanne lægemidler bør eventuelle risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom vurderes, og der skal sikres et aktuelt EKG. Behovet for efterfølgende EKG afhænger blandt andet af det anvendte lægemiddel og barnets eller den unges risikoprofil.

Rusmiddelbrug bør afdækkes og indgå i overvejelserne om behandlingen. Ved mistanke om eller konstateret rusmiddelbrug bør der være særlig opmærksomhed på rusmidlernes betydning for barnets eller den unges symptomer, trivsel, medicinhåndtering og mulighed for at gennemføre behandlingen. Der bør samtidig spørges ind til rusmidlernes funktion og den generelle trivsel, og relevante non-farmakologiske og sociale indsatser bør overvejes som en del af den samlede behandlingsplan.

Ved samtidig rusmiddelbrug bør der desuden være særlig opmærksomhed på behovet for støtte til forældre og andre nære omsorgspersoner og på en tydelig ansvarsfordeling mellem familien og de behandlingsansvarlige.

Høringsudkast

2.6. Grundlag for anbefalingen

Domæne	Vurdering
Gavnlige og skadelige virkninger	☐ Overvejende fordele ved interventionen ☒ **Lille gevinst ved interventionen eller små forskelle mellem alternativerne (bipolar 1)** ☐ Væsentlige ulemper ved interventionen ☒ **Ikke angivet (bipolar 2)**
Kvaliteten af evidensen	☐ Høj ☐ Moderat ☐ Lav ☒ **Meget lav** ☐ Ikke angivet
Patientpræferencer	☐ Vi forventer, at de fleste patienter vil vælge interventionen ☒ **Betydelig variation er forventet**

	☐ Vi forventer, at få patienter vil vælge interventionen ☐ Usikkert/ikke angivet
Ressourcer	☐ Ingen væsentlige problemer ☒ **Nogle udfordringer** ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet
Lighed i sundhed	☐ Ingen væsentlige problemer ☒ **Nogle udfordringer** ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet
Accept	☐ Ingen væsentlige problemer ☒ **Nogle udfordringer** ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet
Gennemførlighed	☐ Ingen væsentlige problemer ☒ **Nogle udfordringer** ☐ Væsentlige problemer ☐ Usikkert/ikke angivet

Gavnlige og skadelige virkninger
For børn og unge med bipolar lidelse type 1 kan lithium muligvis reducere risikoen for en ny affektiv episode. Den absolutte forskel var 421 færre nye episoder pr. 1.000 behandlede, men tiltroen til estimatet er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og meget alvorlig upræcision. Det er desuden ikke belyst, om den mulige gavnlige effekt vedrører forebyggelse af depressive, maniske eller hypomaniske episoder.

Det er usikkert, om lithium medfører alvorlige hændelser eller påvirker frafald, selvmordsadfærd eller vægtøgning. Tiltroen til evidensen for disse udfald er meget lav. Andre vigtige udfald, herunder psykiatrisk indlæggelse, livskvalitet, global kognitiv funktion, sedation og nyrepåvirkning, er ikke belyst.

Arbejdsgruppen vurderer på denne baggrund, at den mulige gavnlige effekt af lithium er meget usikker, og at der samtidig er betydelig usikkerhed om de skadelige virkninger. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger vurderes derfor som usikker.

For lithium ved bipolar lidelse type 2 samt for antipsykotika, antikonvulsiva og antidepressiva ved bipolar lidelse type 1 og type 2 blev der ikke identificeret evidens, der kunne belyse balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger. For disse behandlinger kan balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger derfor ikke vurderes på baggrund af den identificerede evidens.

En detaljeret gennemgang af både de kritiske og vigtige outcomes kan ses i bilag 2.

Tiltro til evidensen
Tiltro til evidensen er samlet set meget lav. Se skema nedenfor for vurderingen af tiltro til de kritiske outcomes. da der er meget lav tiltro til evidensen for alle de belyste outcomes.

Høringsudkast

Patientpræferencer
Det er arbejdsgruppens forventning, at der i betydelig grad er varierende patientpræferencer.

Arbejdsgruppen vurderer, at en stor andel af børn og unge med bipolar lidelse, eventuelt med støtte fra forældre eller nære omsorgspersoner, vil prioritere behandling af den akutte sygdomsepisode, men ønske at afvente længerevarende forebyggende behandling afhængigt af sygdomsforløbet. Arbejdsgruppen vurderer endvidere, at mange børn og unge med bipolar lidelse vil betragte alvorlige skadevirkninger samt risiko for sedation og vægtøgning som væsentlige i afvejning af stillingtagen til vedligeholdelsesbehandling.

Børn og unge med bipolar lidelse er en heterogen patientgruppe, hvor variation i sygdomsforløb samt individuelle præferencer og værdier kan have stor betydning for valg af behandling.

Ressourcer
Prisen varierer mellem de undersøgte lægemidler. Det vurderes samlet set ikke, at prisen på de undersøgte lægemidler vil give anledning til ulighed i sundhed.

Lighed i sundhed
Børn og unge med tidligere eller aktuelt skadeligt brug af eller afhængighed af rusmidler kan have særlige udfordringer i forbindelse med farmakologisk vedligeholdelsesbehandling, herunder med at følge behandlingen og den nødvendige monitorering. Dette kan medføre ulighed i sundhed, hvis denne patientgruppe i mindre grad tilbydes relevant behandling trods et behandlingsbehov.
Ved behandling med lithium kan krav til monitorering samt opmærksomhed på væskebalance og relevante interaktioner udgøre særlige udfordringer. Behandling bør tilrettelægges ud fra en individuel vurdering af blandt andet sygdomsforløb, behandlingsbehov og mulighederne for at gennemføre behandlingen og den nødvendige monitorering. Ved behov kan forældre eller andre nære omsorgspersoner inddrages, og der kan iværksættes støttende indsatser. Hvis den pågældende behandling ikke vurderes hensigtsmæssig eller gennemførlig, bør andre relevante behandlingsmuligheder overvejes.

Der bør desuden være særlig opmærksomhed på somatiske problemstillinger hos børn og unge med bipolar lidelse, herunder ved samtidigt problematisk rusmiddelbrug, da sådanne problemstillinger kan risikere at blive overset.

Accept
Der forventes at være børn og unge med bipolar lidelse, som ikke ønsker farmakologisk vedligeholdelsesbehandling med lithium, antipsykotika, antikonvulsiva eller antidepressiva, blandt andet på grund af risikoen for bivirkninger og belastningen ved længerevarende behandling. Forældre og nære omsorgspersoners perspektiver kan ligeledes have betydning for accepten af behandlingen.

For lithium kan behovet for regelmæssig blodprøvekontrol samt særlig opmærksomhed på væskebalance og relevante interaktioner yderligere have betydning for accepten af behandlingen.

Gennemførlighed
Ordination af lithium skal ske i henhold til *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser* [21].

Høringsudkast

Før opstart af behandling med lithium skal der tages hensyn til nyre- og hjertesygdom. EKG skal som udgangspunkt optages inden opstart af behandling, og efter en måneds behandling afhængigt af patientens risikoprofil. Dosering skal overvejende ske i henhold til plasmakoncentrationsmålinger, hvorfor disse skal foretages hyppigt indtil dosis er indstillet og herefter hver 3.-6. måned. Kreatinin måles samtidig med plasmakoncentration af lithium. Thyroideastimulerende hormon (TSH) og calcium monitoreres årligt så længe behandlingen pågår. For nogle patienter, vil det ikke være muligt at sikre løbende blodprøvemonitorering, og behandlingen derfor ikke kan gennemføres.

Farmakologisk behandling med lithium, antipsykotika, antikonvulsiva og antidepressiva skal ske i overensstemmelse med *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser* [21]. Behandlingen bør tilrettelægges individuelt med løbende vurdering af effekt og bivirkninger samt relevant klinisk og paraklinisk monitorering afhængigt af det valgte lægemiddel.

Behovet for monitorering varierer mellem de forskellige lægemiddelgrupper og præparater. Ved behandling med antipsykotika bør der blandt andet være opmærksomhed på vægt og metaboliske bivirkninger, ekstrapyramidale bivirkninger og øvrige præparatspecifikke bivirkninger. Ved behandling med antikonvulsiva og antidepressiva bør monitoreringen ligeledes tilpasses det konkrete præparat og barnets eller den unges risikoprofil.

Behandling med lithium stiller særlige krav til monitorering. Før opstart skal der blandt andet tages hensyn til nyre- og hjertesygdom. EKG optages som udgangspunkt inden behandlingsstart og efter en måneds behandling afhængigt af patientens risikoprofil. Doseringen sker overvejende på baggrund af plasmakoncentrationsmålinger, som foretages hyppigt, indtil dosis er indstillet, og herefter med regelmæssige intervaller. Nyrefunktion, thyroideafunktion og calcium monitoreres under behandlingen, ligesom der skal være opmærksomhed på væskebalance og relevante interaktioner.

Kravene til monitorering kan have betydning for behandlingens gennemførlighed. For nogle børn og unge kan det være vanskeligt at gennemføre den nødvendige kliniske eller parakliniske monitorering. Dette gælder særligt ved behandling med lithium, hvor regelmæssige blodprøver er en forudsætning for sikker behandling.

Høringsudkast

3. Evidensgrundlag

3.1. Det fokuserede spørgsmål

Nedenfor fremgår en oversigt over det fokuserede spørgsmål. For yderligere detaljer, se bilag 3.

PICO: Hvilket peroralt lægemiddel bør man anvende som vedligeholdelsesbehandling til patienter med bipolar lidelse?

Population	Patienter med bipolar lidelse, uanset alder og køn, i hel eller delvis remission. Både patienter med bipolar lidelse type 1 og 2. Patienter med samtidigt problematisk rusmiddelbrug og psykiatrisk komorbiditet kan inkluderes.
Intervention	Peroral medicinsk vedligeholdelsesbehandling med lithium, antipsykotika (både 1. og 2. generations antipsykotika), antikonvulsiva, antidepressiva.
Comparator	Samme lægemidler som listet under intervention samt ingen farmakologisk behandling (belyst ved placebo).
Outcomes	Kritiske: Ny episode (mani, depression, blandingstilstand, hypomani) og Alvorlige hændelser (SAE). Vigtige: Frafald alle årsager, antal personer, Psykiatrisk indlæggelse, antal personer, Livskvalitet, Globalt funktionsniveau, Selvmordsadfærd, Vægtøgning, antal personer med vægtøgning over 7%, Sedation, antal personer, Global Kognitiv funktion, Nyrepåvirkning.

Aktive sammenligninger og netværksmeta-analyse

Der blev ikke udført netværksmeta-analyse på grund af væsentlig klinisk heterogenitet mellem forsøgene, og forudsætningerne for at kombinere direkte og indirekte evidens blev derfor ikke vurderet at være tilstrækkeligt opfyldt.

Det blev derfor post hoc besluttet at basere anbefalingerne på parvise sammenligninger mellem de enkelte lægemidler og placebo eller ingen behandling, da disse sammenligninger kan belyse, om det enkelte lægemiddel har en forebyggende effekt på risikoen for nye affektive episoder. Resultater fra direkte sammenligninger mellem aktive lægemidler indgår ikke i det evidensgrundlag (body of evidence), der ligger til grund for anbefalingerne, da de besvarer et andet klinisk spørgsmål om lægemidlernes relative effekt. Eksklusion af de aktive sammenligninger fra the body of evidence er således en konsekvens af, at der ikke blev udført en netværksmetaanalyse.

Afgrænsningen vedrører alene resultaterne fra de direkte sammenligninger mellem aktive lægemidler og ikke studierne som helhed. Studier med både aktive behandlingsarme og en placeboarm indgår således fortsat i evidensgrundlaget med deres placebokontrollerede sammenligninger.

Høringsudkast

Resultaterne fra de aktive sammenligninger er medtaget i evidensgennemgangen, hvor de kan belyse effekten af at skifte vedligeholdelsesbehandling. Da flere af forsøgene anvender berigede diskontinuationsdesigns, kan resultaterne, afhængigt af den forudgående behandling og randomiseringen, bidrage til at belyse konsekvenserne af at fortsætte eller ændre en allerede igangsat behandling. De aktive sammenligninger indgår dog ikke i grundlaget for anbefalingernes retning og styrke.

3.2. Evidensgrundlag for voksne

Evidensgrundlaget for voksne er baseret på fire systematiske reviews suppleret med randomiserede forsøg identificeret i Sundhedsstyrelsens tidligere nationale kliniske retningslinje fra 2014 samt ved opdaterede litteratursøgninger efter primærstudier. AMSTAR vurderinger af de inkluderede systematiske reviews fremgår af bilag 10.

Samlet indgår 31 randomiserede forsøg i evidensgrundlaget [22-52]. Se flowcharts i bilag 5.

De inkluderede forsøg undersøgte vedligeholdelsesbehandling med lithium, antipsykotika, antidepressiva og antikonvulsiva. I hovedparten af forsøgene blev den aktive behandling sammenlignet med placebo, enten som monoterapi eller som tillægsbehandling til anden farmakologisk behandling. Behandlingsvarigheden varierede betydeligt mellem forsøgene.

Evidensgrundlaget omfatter primært patienter med bipolar lidelse type 1. I 27 randomiserede forsøg indgik patienter med bipolar lidelse type 1 [24-31, 33, 34, 37-53], mens evidensgrundlaget for bipolar lidelse type 2 omfattede fire randomiserede forsøg [22, 23, 32, 35]. Evidensen for bipolar lidelse type 2 er således væsentligt mere begrænset. Deltagerne var voksne mænd og kvinder i hel eller delvis remission. Patienter med aktuelt problematisk rusmiddelbrug var ekskluderet i en betydelig del af forsøgene, og kun ét forsøg rapporterede eksplicit, at patienter med aktuelt problematisk rusmiddelbrug var inkluderet.

De inkluderede forsøg var overvejende vedligeholdelsesstudier med beriget diskontinuationsdesign eller omfattede patienter, som allerede var stabiliseret på farmakologisk behandling ved randomisering. I de placebokontrollerede forsøg blev patienterne typisk randomiseret til enten at fortsætte den behandling, de havde responderet på og tolereret i en forudgående behandlings- eller stabiliseringsfase, eller til at seponere/skifte denne behandling til placebo. Evidensen belyser derfor primært effekten af at fortsætte en allerede virksom og tolereret behandling og i mindre grad effekten af at påbegynde vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission, som ikke allerede er i farmakologisk behandling.

Forsøg, der omfattede en blandingspopulation af personer med bipolar type 1 og 2, samt forsøg, der sammenlignede aktive behandlinger indbyrdes uden en placebogruppe, er beskrevet i evidensgennemgangen. Disse forsøg indgår imidlertid ikke i beslutningsgrundlaget for anbefalingen.

En oversigt over de inkluderede forsøgs karakteristika fremgår af evidensgennemgangen i bilaget.

Høringsudkast

3.3. Evidensgrundlag for børn

Evidensgrundlaget for børn og unge med bipolar lidelse er meget begrænset og består af ét randomiseret forsøg med i alt 31 deltagere i alderen 7–17 år med bipolar lidelse type 1 [54]. Forsøget blev identificeret via et systematisk review og en efterfølgende opdateret søgning efter primærstudier. To øvrige identificerede forsøg sammenlignede to aktive interventioner [55, 56].

Det inkluderede forsøg undersøgte vedligeholdelsesbehandling med lithium sammenlignet med placebo hos børn og unge, hvor indeksepisoden havde været mani eller en blandingstilstand. Forsøget havde et beriget, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret diskontinuationsdesign. Deltagerne modtog indledningsvist lithium i en åben behandlingsfase, og kun deltagere, som opnåede klinisk respons og kunne tolerere behandlingen, blev efterfølgende randomiseret til fortsat lithiumbehandling eller gradvis seponering og overgang til placebo. Den randomiserede vedligeholdelsesfase varede op til 28 uger.

Høringsudkast

4. Patientcases

Er under udarbejdelse.

Høringsudkast

5. Perspektivering

Monitorering
Det er muligt at følge medicinsk vedligeholdelsesbehandling for bipolar lidelse i Danmark gennem Dansk Bipolardatabase i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, men indikatorerne dækker kun udvalgte aspekter af den farmakologiske behandling og giver ikke et fuldstændigt billede af den samlede behandling.

Videre forskning
Denne anbefaling har afdækket væsentlige mangler i evidensgrundlaget for medicinsk vedligeholdelsesbehandling af patienter med bipolar lidelse. . Evidensen bygger i vid udstrækning på forsøg med berigede diskontinuationsdesigns, hvor patienterne forud for randomisering har modtaget og ofte respondereret på og tolereret det undersøgte lægemiddel. Disse forsøg undersøger effekten på risikoen for nye affektive episoder ved fortsættelse af behandling sammenlignet med seponering (eller skifte til anden behandling) hos patienter, der forud for randomisering har modtaget og ofte responderet på og tolereret det pågældende lægemiddel. Forsøgsdesignet begrænser imidlertid resultaternes overførbarhed til patienter, der ikke tidligere har modtaget eller responderet på behandlingen, herunder patienter, hvor vedligeholdelsesbehandling først påbegyndes i remission.

Der mangler således viden om effekten af at påbegynde vedligeholdelsesbehandling hos patienter i remission, herunder patienter, der ikke tidligere har modtaget medicinsk behandling, samt om den langsigtede forebyggende effekt ved behandling ud over to år. Fremtidig forskning bør derfor særligt søge at belyse disse spørgsmål.

Anbefalingen har endvidere klarlagt, at det eksisterende evidensgrundlag for børn og unge i særlig grad er særdeles mangelfuldt. Der mangler overordnet forsøg af børn og unge, herunder med en passende lang opfølgningstid, ideelt set flere år, der vil tillade undersøgelse af mulige skadevirkninger.

Hvad studiepopulationer angår, mangler derudover forsøg af patienter med bipolar lidelse type 2.

Implementering
Regionerne spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af NKAen gennem formidling af NKAens indhold og ved at understøtte NKAens anvendelse i praksis. For at understøtte anbefalingens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at NKAen samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her.

De Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG) er en vigtig samarbejdspartner, da de udarbejder kliniske retningslinjer på psykiatriområdet. DMPG's retningslinjer har et bredere fokus på patientforløb og kan dermed supplere de nationale kliniske anbefalinger, som er afgrænset til specifikke kliniske problemstillinger. Det er væsentligt at sikre sammenhæng mellem de forskellige anbefalinger og tydelighed om deres faglige og metodiske grundlag.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra NKAen indarbejdes i regionernes vejledninger. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som almen praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region.

Høringsudkast

Herudover kan der med fordel indsættes et link til NKAen i Lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan endvidere bidrage i forbindelse med den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne. Det foreslås, at NKAen omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af anbefalingen. Sundhedsstyrelsen foreslår desuden, at anbefalingens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger inddrages i denne proces.

Der opfordres ligeledes til, at anbefalingen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage, og at den bruges i undervisningsøjemed. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Regionerne har det overordnede ansvar for implementering af de faglige anbefalinger, idet medicinsk vedligeholdelsesbehandling for mennesker med bipolar lidelse primært varetages i psykiatrien (herunder hospitals- og praksispsykiatri), mens almen praksis kan medvirke i opfølgning og fortsat behandling af stabile patienter.

Høringsudkast

6. Metode

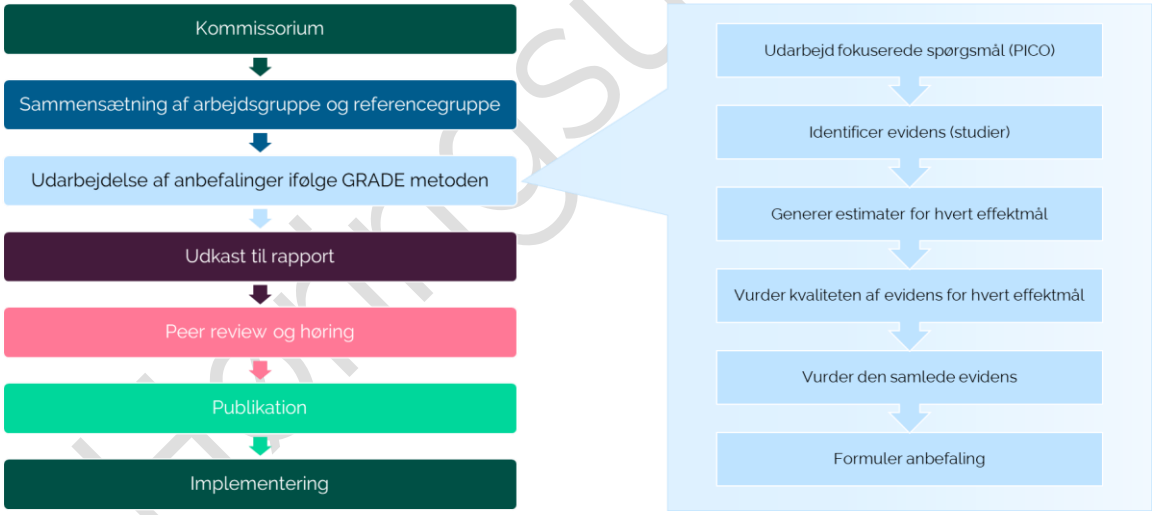
GRADE
Anbefalingerne er udarbejdet efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere tiltroen til evidens og udarbejde kliniske anbefalinger. Se også: http://www.gradeworkinggroup.org.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingens styrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: http://www.gradeworking-group.org

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via hjemmesiden. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

Alle metodebilag for denne NKA kan findes på www.sst.dk.

Processen
Udarbejdelsen af en national klinisk anbefaling følger i store træk nedenstående model.



Fokuserede spørgsmål
Udvælgelsen af de fokuserede spørgsmål sker på baggrund af den ramme, som metoden for udvikling af nationale kliniske anbefalinger foreskriver. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen, alternativet til interventionen og outcome. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome).

Outcome
Outcome er valgt a priori af arbejdsgruppen på baggrund af klinisk erfaring og ønsket om at få et specifikt outcome vurderet ved en specifik intervention. Der har ikke a priori været restriktioner på hvilke

Høringsudkast

måleredskaber der er blevet anvendt til at måle de valgte outcome, og måleredskaber er derfor baseret på de der er anvendt i de identificerede forsøg.

Sammenfatning af evidensen
For hver anbefaling præsenterer vi en sammenfatning af den evidens, der ligger til grund for anbefalingen sammen med evidensprofiler med de samlede effektestimater, tiltroen til effektestimaterne og reference til forsøgene.

Tiltroen til estimaterne inddeles i fire niveauer:

- Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.
- Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.
- Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.
- Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformationer
Under nøgleinformationer giver vi en fyldestgørende beskrivelse af de kriterier vi vurderer, når vi afvejer styrken og retningen af en anbefaling. De kriterier vi vurderer for at udarbejde anbefalingen er:

- Gavnlige og skadelige virkninger
- Den overordnede tiltro til evidensen
- Patienternes værdier og præferencer
- Ressourcer
- Lighed i sundhed
- Accept
- Gennemførlighed

Anbefalingstyper ved brug af GRADE-metoden
Når evidensen er sammenfattet og nøgleinformationerne er udfyldt kan der på baggrund af en samlet vurdering udarbejdes anbefalinger.

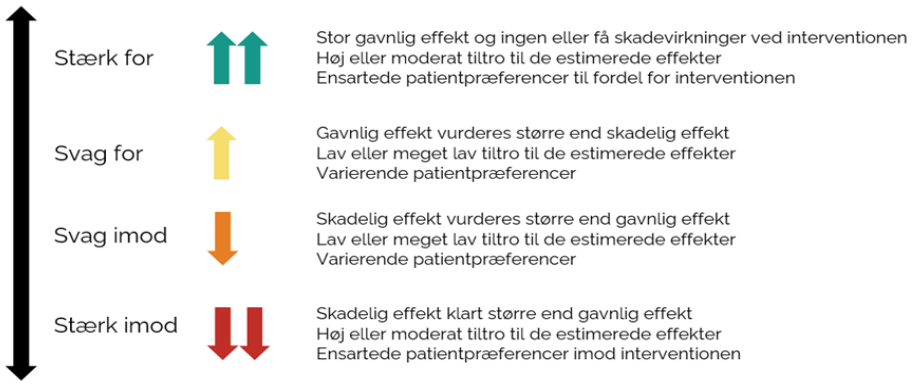
Vi har fire typer anbefalinger. Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunkt for eller imod en intervention eller diagnostisk test og styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer anbefalinger:

- Stærk anbefaling for
- Svag anbefaling for
- Svag anbefaling imod
- Stærk anbefaling imod

Retning og styrke af en anbefaling afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patienternes præferencer og værdier samt den overordnede tiltro til evidensen. Vi vurderer også om eventuelle ændringer i ressourceforbrug påvirker anbefalingen, om anbefalingen kan medføre ulighed i sundhed samt om hvorvidt anbefalingen er acceptabel for patienter og klinikere. Til sidst

Høringsudkast

vurderer vi, om der er udfordringer i forhold til implementering af anbefalingen i klinisk praksis (gennemførlighed).



God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus og ekspertise blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end både de stærke og svage evidensbaserede anbefalinger.

Rationale
I Rationalet beskriver vi, hvordan de ovenstående kriterier blev afvejet i forhold til hinanden og resulterede i anbefalingens retning og styrke.

Søgebeskrivelse for fokuserede spørgsmål
Litteratursøgningen og valg af databaser til denne kliniske anbefaling er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer.

Der er foretaget flere litteratursøgninger. En søgning efter sekundærlitteratur på systematiske reviews og metaanalyser i perioden 2013 til marts 2024. Derefter er der søgt efter primær litteratur, randomiseret kontrolleret forsøg / RCT. For at sikre litteratur som inkluderede børn er der søgt primær litteratur 10 år tilbage, fra 2013 til januar 2024. Søgningerne er fortaget i databaserne: Medline, Embase inklusive The Cochrane library og PsycInfo via OVID og databasen Cinahl via EBSCO.

Der er efterfølgende foretaget en opdateret søgning på primær litteratur, kun på RCT for perioden 2023 til 27. april 2026.

Søgeprotokoller
Søgeprotokollen for kan findes i bilag 4.

Flowcharts
Flowcharts kan findes i bilag 5.

Høringsudkast

7. Referenceliste

1. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. JAMA Psychiatry. 2014 May;71(5):573–81
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003 Mar;60(3):261–9
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002 Jun;59(6):530–7
4. Dembek C, Mackie d, Modi K, Zhu Y, Niu X, Grinnell T. The economic and humanistic burden of bipolar disorder in adults in the United States. Ann Gen Psychiatry. 2023 Mar 24;22(1):13–7
5. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä E. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. J Affect Disord. 2007 Jan;97(1-3):101–7
6. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Feb 1;20(2):180–95
7. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1841–56
8. RADS : , Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykotiske tilstande. RADS, 2014. Link: https://rads.dk/media/2133/psykotiske-tilstande-baggrundsnotat3.pdf
9. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse : supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression. Sundhedsstyrelsen, 2014. Link: https://www.sst.dk/media/2anhwiz2/nkr-for-farmakologisk-behandling-af-bipolar-lidelse.pdf?sc_lang=da&hash=E8BE4BFEC010425A82F5D89E424ACC02
10. Malhi GS, Jadidi M, Bell E. The diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents: Past, present and future. Bipolar Disord. 2023 Sep;25(6):469–77
11. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, Christensen EM, Dam H, Gluud C, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. Br J Psychiatry. 2013 Mar;202(3):212–9
12. Stokholm JR, Waldemar AK, Kessing LV. Becoming diplomats with boundaries - a thematic analysis of relatives' experiences with group-based psychoeducation about bipolar disorder. BMC Psychiatry. 2025 Sep 1;25(1):843–y
13. Goodwin FK, Whitham EA, Ghaemi SN. Maintenance treatment study designs in bipolar disorder: do they demonstrate that atypical neuroleptics (antipsychotics) are mood stabilizers? CNS Drugs. 2011 Oct 1;25(10):819–27
14. Ghaemi SN, Selker HP. Maintenance efficacy designs in psychiatry: Randomized discontinuation trials - enriched but not better. J Clin Transl Sci. 2017 Jun;1(3):198–204
15. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller H-, et al. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2013;14(3):154–219
16. Guyatt G, Yao L, Murad MH, Hultcrantz M, Agoritsas T, De Beer H, et al. Core GRADE 6: presenting the evidence in summary of findings tables. BMJ. 2025 May 27;389:e083866–083866
17. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):158–72
18. Medicinrådet. Seponeringslisten 2027 : Anbefalinger til seponering af hyppigt anvendte lægemidler hos voksne. Medicinrådet, 2026. Link: https://filer.medicinraadet.dk/media/4ynh50ap/seponeringslisten-digital.pdf
19. Styrelsen for Patientsikkerhed. Vejledning om helbredskrav til kørekort. Styrelsen for Patientsikkerhed, 2022. Link:

https://cdn1.gopublic.dk/stps/Media/638267342456679812/Vejledning%20om%20helbreds-krav%20til%20k%C3%B8rekort.pdf
20. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser : VEJ nr 9697 af 10/09/2024. Retsinformation, 2024. Link: https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2024/9697
21. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9733 af 09/07/2019. Retsinformation, 2019. Link: https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9733
22. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. Am J Psychiatry. 2010 Jul;167(7):792–800
23. Amsterdam JD, Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. Int Clin Psychopharmacol. 2005 Sep;20(5):257–64
24. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin J, Cipriani A, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):385–95
25. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. J Affect Disord. 2012 May;138(3):247–58
26. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry. 2000 May;57(5):481–9
27. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003 Apr;60(4):392–400
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 Feb;71(2):130–7
29. Calabrese JR, Pikalov A, Streicher C, Cucchiaro J, Mao Y, Loebel A. Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2017;27(9):865–76
30. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2003 Sep;64(9):1013–24
31. Carlson BX, Ketter TA, Sun W, Timko K, McQuade RD, Sanchez R, et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). Bipolar Disord. 2012 Feb;14(1):41–53
32. Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. Arch Gen Psychiatry. 1976 Jan;33(1):117–20
33. Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. Am J Psychiatry. 1976 Aug;133(8):925–9
34. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Saraf K, Howard A, et al. Prophylactic lithium with and without imipramine for bipolar I patients: a double-blind study [proceedings. Psychopharmacol Bull. 1981 Jan;17(1):144–5
35. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. Arch Gen Psychiatry. 1982 Sep;39(9):1065–9
36. Keck PEJ, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2006 Apr;67(4):626–37
37. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. Bipolar Disord. 2011 Mar;13(2):133–44

Høringsudkast

38. McIntyre RS, Davis B, Rodgers J, Rekeda L, Adams J, Yatham LN. Cariprazine as a maintenance therapy in the prevention of mood episodes in adults with bipolar I disorder. Bipolar Disord. 2024 Aug;26(5):442–53
39. Melia PI. Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders. Br J Psychiatry. 1970 Jun;116(535):621–4
40. Prien RF, Caffey EMJ, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. Arch Gen Psychiatry. 1973 Mar;28(3):337–41
41. Prien RF, Klett CJ, Caffey EMJ. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry. 1973 Sep;29(3):420–5
42. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. Arch Gen Psychiatry. 1984 Nov;41(11):1096–104
43. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). Am J Psychiatry. 2009 Apr;166(4):476–88
44. Szegedi A, Durgam S, Mackle M, Yun Yu S, Wu X, Mathews M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of asenapine maintenance therapy in adults with an acute manic or mixed episode associated with bipolar i disorder. Am J Psychiatry. 2018;175(1):71–9
45. 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 Apr;184:337–45
46. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):247–56
47. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord. 2008 Aug;109(3):251–63
48. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2012 Nov;22(11):825–35
49. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B, Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). J Clin Psychiatry. 2011 Nov;72(11):1452–64
50. Zarate CAJ, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry. 2004 Jan;161(1):169–71
51. Zhang L, Zhang H, Lv L, Tan Q, Xu X, Hu J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of lamotrigine in the maintenance treatment of Chinese adult patients with bipolar I disorder. International Journal of Bipolar Disorders. 2022;10
52. Woo YS, Bahk W, Chung MY, Kim D, Yoon B, Lee JH, et al. Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. Hum Psychopharmacol. 2011 Dec;26(8):543–53
53. Keck PEJ, 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 Oct;68(10):1480–91
54. Findling RL, McNamara NK, Pavuluri M, Frazier JA, Rynn M, Scheffer R, et al. Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019;58(2):287,296.e4
55. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 May;44(5):409–17
56. Berk M, Daglas R, Dandash O, Yucel M, Henry L, Hallam K, et al. Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: Randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2017;210(6):413–21

Høring draft

8. Bilagsfortegnelse

Bilag 1: Arbejdsgruppe
Bilag 2: Sammendrag af evidens og evidensprofiler for alle anbefalinger
Bilag 3: Fokuserede spørgsmål
Bilag 4: Søgeprotokoller
Bilag 5: Flowcharts
Bilag 6: Risiko for bias vurderinger af RCT
Bilag 7: Metaanalyser – RevMan fil
Bilag 8: Fokusgruppeinterview
Bilag 9: Forest plots
Bilag 10: AMSTAR-vurderinger

Høringsudkast