

FACTORS AFFECTING THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

Louise Öhlund

MD, ST-läkare vuxenpsykiatri

Psychiatry
Department of Clinical Sciences
Umeå 2020



UMEÅ UNIVERSITY

- Bakgrund
- Metod
- Etik
- Studie I
- Studie II
- Studie III
- Slutsats och klinisk implikation Studie III
- Hur kan detta tillämpas utifrån ett barnperspektiv?



ORIGINAL PAPERS

Paper I

Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, Salander Renberg E, Werneke U. *Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study*. BMC Psychiatry, 2018; 18:37.

Paper II

Öhlund L, Ott, M, Bergqvist M, Oja S, Lundqvist R, Sandlund M, Salander Renberg E, Werneke U. *Clinical course and need for hospital admission after lithium discontinuation in patients with bipolar disorder type I or II: mirror-image study based on the LiSIE retrospective cohort*. BJPsych Open, 2019; 5:e101.

Paper III

Öhlund L, Ott, M, Lundqvist R, Sandlund M, Salander Renberg E, Werneke U. *Suicidal and other deliberate self-injurious behaviour in patients with bipolar disorder and comorbid attention deficit hyperactivity disorder after initiation of central stimulant treatment – a mirror-image study based on the LiSIE retrospective cohort*. Submitted to Ther Adv Psychopharmacol.



BAKGRUND

Bipolär sjukdom (BS)

- En svår psykiatrisk sjukdom kännetecknad av extrema förskjutningar av stämningsläge (humör), energi och aktivitetsnivå
- 1-2 % av normalpopulationen, jämn könsfördelning
- Sjukdomsförlopp karaktäriserat av episoder av depression, hypomani och mani
- Markant ökad suicidrisk jämfört med den allmänna befolkningen (10-15%)
- Långtidsbehandling med stämningsstabiliserande läkemedel (litium, vissa antikonvulsiva och andra generationens neuroleptika)



UMEÅ UNIVERSITY

METOD

Metod som delas av samtliga studier

- LiSIE (Lithium Effects and Side Effects), en retrospektiv kohortstudie från region Norrbotten
- Samtliga vuxna patienter (18 år eller äldre) diagnosticerade med BS (ICD F31) eller schizoaffektiv sjukdom (SZS; ICD F25)
- N = 1564
- Studierna baseras på manuell granskning av patientjournaler



ETISKT TILLSTÅND

Etiskt tillstånd

Samtliga studier är godkända av regionala etikprövningsnämnden vid Umeå Universitet, dnrs: 2010-227-31M, 2011-228-32M and 2014-10-32M, 2018-76-32M

Samtycke

Av samtliga tillfrågade patienter gav 75% sitt informerade samtycke till att delta i studien.



UMEÅ UNIVERSITY

STUDIE 1 – RELATION TILL BAKGRUND

Studie I

- Litium är förstalinjens behandling och anses vara bättre än andra stämningsstabiliserande läkemedel vad gäller att förhindra återfall i akuta skov, suicidförsök och suicid
- Patienter kan ha svårt att tolerera långtidsbehandling med litium
- Endast ett fåtal studier vilka härstammar från 80-90-tal har kartlagt orsaker till litiumutsättning

Studie I – kartlade orsaker till avslutad litiumbehandling



UMEÅ UNIVERSITY

RESULTAT – STUDIE I

”Orsaker till avslutad litiumbehandling”

54% av samtliga patienter behandlade med litium avslutade sin behandling

Biverkningar stod för majoriteten av utsättningsorsaker (62%)



UMEÅ UNIVERSITY

STUDIE II – RELATION TILL BAKGRUND

Studie II

- Behandlingsrekommendationer för bipolär sjukdom typ II (BS-II) baseras på evidens från studier baserade på patienter med bipolär sjukdom typ I (BS-I)
- Evidens för läkemedelsbehandling vid BS-II saknas. Det är oklart om litium fungerar lika väl vid behandling av BS-II som vid BS-I

Studie II – jämförde sjukdomsförloppet efter litiumutsättning bland patienter med BS-I och BS-II



UMEÅ UNIVERSITY

RESULTAT – STUDIE II

”Sjukdomsförlopp efter litiumutsättning”

Behov av slutenvård två år innan jämfört med två år efter litiumutsättning

	BD-I/SZD N = 100		BD-II/other BD N = 94	
	Before	After	Before	After
Patients with admissions, n	18	56	19	23
Total admissions, n	33	130	53	55
Voluntary admissions,	30	90	50	54
Compulsory admissions, n	3	40	3	1
Mania/hypomania, n ^a	10	64	1	0
Depression, n	9	35	29	36
Episode with mixed features, n	2	9	0	2
Other reason, n ^b	12	22	23	17
Bed-days	1018	3196	1200	1044

BD, bipolar disorder; BD-I, bipolar disorder type I; SZD, schizoaffective disorder; BD-II, bipolar disorder type II; other BD, unspecified BD or otherwise specified BD, n, number.

a. In BD-II/other BD only hypomania.

b. Paranoid psychosis, unspecified psychosis, anxiety, insomnia, drug adjustments, substance or alcohol misuse.



UMEÅ UNIVERSITY

STUDIE III – RELATION TILL BAKGRUND

Studie III

- ADHD - en kliniskt signifikant komorbiditet associerad med sämre utfall
- Prevalensen för ADHD bland patienter med BS ca 15-20%
- Centralstimulerande läkemedel (CS) kan vara fördelaktigt. Metylphenidat kan med trygghet användas så länge stämningsstabiliserande läkemedel används samtidigt
- Okänt om CS kan påverka suicidalt beteende bland patienter med BS och ADHD

Studie III --- undersökte risken för suicidalt och avsiktligt självskadebeteende bland patienter med BS och ADHD efter påbörjad behandling med CS

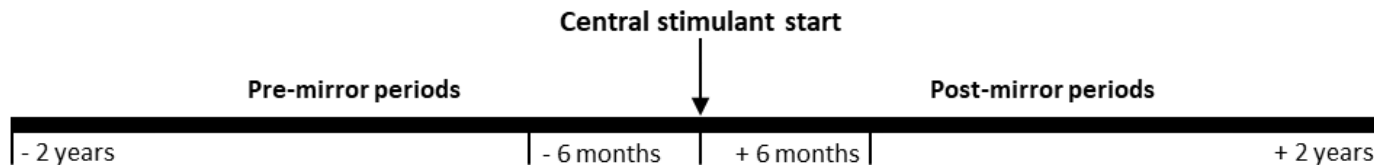


UMEÅ UNIVERSITY

METOD – Studie III

”Suicidalt och avsiktligt självskadebeteende efter insättning av centralstimulerande läkemedel”

- Av 1564 tillgängliga patienter inkluderades **206** patienter som var diagnosticerade med BS och ADHD vid tidpunkten för insättning av CS
- Antal suicidförsök och avsiktliga självskadehandlingar inom 6 månader och två år före och efter insättning av CS



RESULTAT – STUDIE III

Suicidförsök/avsiktliga självskadehandlingar före och efter insättning av CS

- För både 6 månaders och tvåårsfönstren visade den parvisa jämförelsen en signifikant minskad förekomst av suicidförsök/avsiktliga självskadehandlingar efter insättning av CS
- Minskad förekomst av antal individer med genomförda suicidförsök/avsiktliga självskadehandlingar
- Minskad förekomst av medelantal av genomförda suicidförsök/avsiktliga självskadehandlingar



Efter justering för multipla confounders var medelantalet av antal suicidförsök/avsiktliga självskadehandlingar fortsatt signifikant färre under tvåårsperioden efter CS insättning

OR 0.63, 95% CI; 0.40 – 0.98, $p = 0.041$



KONKLUSION OCH KLINISK IMPLIKATION – STUDIE III

Studie III

- Tillägg av centralstimulerande läkemedel kan minska risken för suicidförsök och avsiktliga självskadehandlingar bland patienter med BS/ADHD
- Den minskade förekomsten av självskadehandlingar skedde inte på bekostnad av försämrat sjukdomsförlopp (baserat på behov av slutenvård eller bruk av stämningsstabiliserande läkemedel)
- Stärker evidensen för att centralstimulerande läkemedel på ett säkert sätt kan förskrivas till patienter med BS och ADHD



UMEÅ UNIVERSITY

HUR KAN DETTA RESULTAT TILLÄMPAS UTIFRÅN ETT BARNPERSPEKTIV?

Bipolär sjukdom

- Kontroversiellt att diagnosticera BS bland barn?
- Rådande konsensus menar att aktuella DSM kriterier är tillförlitliga för diagnosticera BS bland barn
- BS-I – 1/200 barn (0.005%)
- Symptom förenliga med BS men når inte diagnoskriterier – ett flertal procent?

ADHD

- Global prevalens 2-7%
- Genomsnittlig prevalens 5% där ytterligare 5% av barn har omfattande svårigheter med överaktivitet, uppmärksamhet och impulsivitet men inte uppfyller samtliga kriterier för ADHD



UMEÅ UNIVERSITY

VAD VET VI?

BD + ADHD

Prevalens: ??????

ADHD + BD

Prevalens: 11-75%

BD + ADHD + CENTRALSTIMULANTIA

Inga studier har undersökt centralstimulantia och dess inverkan på suicidalt beteende bland barn och/eller unga vuxna med BS och ADHD

ADHD + BD + CENTRALSTIMULANTIA

Inga studier har undersökt centralstimulantia och dess inverkan på suicidalt beteende bland barn och/eller unga vuxna med ADHD och BS



UMEÅ UNIVERSITY

(Reale et al 2017)

VAD VET VI?

ADHD + Centralstimulantia och förekomst av suicidalt beteende bland barn och ungdomar

- En nationell studie av barn och unga vuxna visade en påtagligt minskad risk för suicidförsök när metylfenidat hade förskrivits under en period längre än 180 dagar
- Ytterligare en nationell studie visade att metylfenidat var riskneutralt avseende suicidförsök. Bland pojkar och unga män tycktes dock risken minska på sikt
- En tredje studie följde unga pojkar med ADHD fram till tidig vuxen ålder. Denna studie visade att de pojkar som hade blivit behandlade med högre doser metylfenidat under barndomen hade färre suicidförsök



UMEÅ UNIVERSITY

KONKLUSION OCH KLINISK IMPLIKATION

- Stort behov av studier vad gäller barn och ungdomar med BS och ADHD!
- Centralstimulantia bör kunna förskrivas till barn och ungdomar med BS och ADHD så länge stämningsstabiliserande läkemedel förskrivs samtidigt



TACK FÖR ATT NI LYSSNADE!

Frågor eller synpunkter?

Maila mig gärna på: louise.ohlund@norrbottn.se



UMEÅ UNIVERSITY