

Förändringar i förskrivningen till patienter med bipolära syndrom

Ökad användning av lamotrigin och minskning av litium

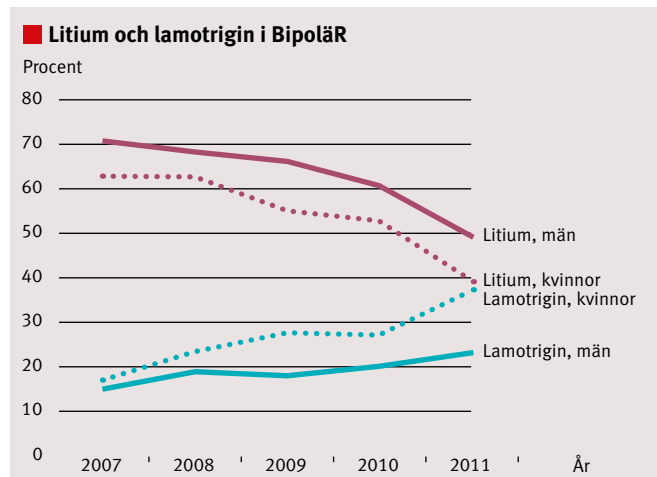
ALINA KARANTI, doktorand, överläkare, Psykiatri affektiva | alina.karanti@vgregion.se

MATHIAS KARDELL, statistiker
ULRIKA LUNDBERG, vid tiden för arbetet projektledare; båda Nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom; alla tre Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

MIKAEL LANDÉN, professor, överläkare, sektionen för psykiatri och neurokemi, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Solna

Bipolärt syndrom drabbar cirka 1,5 procent av befolkningen [1] och medför stora samhällsekonomiska kostnader, framför allt beroende på långa sjukskrivningsperioder [2]. Prevalensen är ungefär lika hög hos kvinnor som män, till skillnad från unipolär depression som är mycket vanligare hos kvinnor. Sjukdomsförloppet vid bipolära syndrom varierar avsevärt mellan individer. Medan en del är fria från affektiva skov i decennier återfaller andra ofta i svåra maniska eller långdragna depressiva skov [3]. Medan många blir helt återställda mellan skoven har andra kvarvarande funktionshindrande symtom. Uppdelningen i bipolärt syndrom typ I och II är etablerad men inte oomtvistad [4-8], och bipolär sjukdom typ II finns inte som egen diagnos i ICD-10. Vid typ I har den drabbade erfaren tillstånd som fyller DSM-kriterierna för en manisk episod, medan vid typ II förekommer endast hypomanier som är en lindrigare form av mani som inte kräver sjukvård. Vid båda tillstånden förekommer återkommande depressiva skov.

Det unika med läkemedelsbehandlingen vid bipolära syndrom är att det utöver behandling för akuta depressiva och maniska skov finns effektiv profylaktisk behandling. Det är sedan mer än ett halvt sekel känt att litium effektivt förhindrar nya skov [9-11], och litium rekommenderas fortfarande som förstahandsbehandling enligt nationella och internationella behandlingsriktlinjer [12-17]. Litium är ett stämningsstabiliserande medel. En definition av stämningsstabiliserare är en behandling som är effektiv mot antingen depression eller mani utan att öka risken för motsatt skov. Antipsykotiska läkemedel är effektiva mot mani men vissa av dem kan öka risken för depression [18-20], medan vissa antidepressiva läkemedel hos bipolära patienter kan ge överslag i mani om de ges i monoterapi. Det finns dock i dag flera läkemedel utöver litium som visats effektiva inte bara vid akut behandling utan även som profylax. Till gruppen stämningsstabiliserande läkemedel räknas således numera förutom litium även vissa an-



Figur 1. Andelen personer med bipolära syndrom (oavsett undergrupp) som förskrivs litium respektive lamotrigin. Data från kvalitetsregistret Bipolär.

tiepileptika (valproat, karbamazepin, lamotrigin) och vissa andra generationens antipsykosläkemedel (second generation antipsychotics, SGA) [21].

Det har föreslagits att personer med den klassiska manodepressiva sjukdomen med euforiska manier och fullständigt tillfrisknande mellan sjukdomsskoven skulle svara särskilt bra på litium [22, 23], medan personer med blandade skov (manier med depressiva komponenter, eller depressioner med maniska inslag) och personer med mycket täta skov (»rapid cycling«, dvs 4 eller fler skov per år) skulle svara bättre på valproat [24-27]. Lamotrigin anses främst skydda mot depressiva skov [28-32] och skulle därför kunna ha en plats när manierna spelar mindre roll, som vid bipolärt syndrom typ II.

Bipolärt syndrom har fått ökad uppmärksamhet under 2000-talet, inte minst för att det tillkom nya behandlingar som marknadsfördes intensivt. Det är inte känt hur dessa lanseringar påverkat förskrivningsmönstret för stämningsstabiliserande läkemedel. Syftet med denna studie var därför att studera eventuella förändringar i förskrivningen av stämningsstabiliserande läkemedel vid bipolär sjukdom under femårsperioden 2007-2011.

METOD

Det nationella kvalitetsregistret för bipolär affektiv sjukdom, Bipolär, startade 2004 och inkluderar individer med bipolär sjukdom typ I, bipolär sjukdom typ II, bipolär sjukdom utan närmare specifikation (UNS) och schizoaffektivt syndrom av bipolär typ (SAD). Registrering sker av behandlande läkare eller sjuksköterska. Deltagande i registret är frivilligt. Efter nyregistrering följs patienterna upp årligen. Registret är representerat i alla län. I denna studie analyserade vi oidentifierade nyregistreringsdata för 7354 individer i Bipolär och studerade skillnader i förskrivningen av stämningsstabiliserare för olika subtyper av bipolärt syndrom för perioden

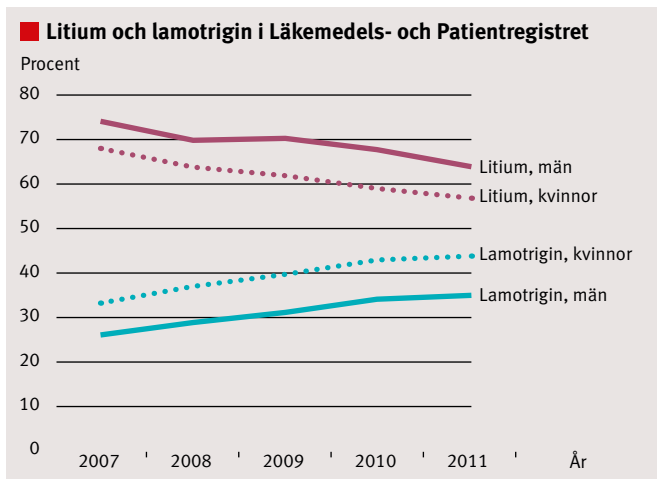
SAMMANFATTAT

Litium är ett stämningsstabiliserande läkemedel som är förstahandsbehandling vid bipolära syndrom. Det saknas kunskap om förskrivningen av dessa läkemedel i klinisk praxis.

Data från nationella kvalitetsregistret Bipolär, Läkemedelsregistret och Patientregistret för åren 2007-2011 pekar på en

signifikant minskad användning av litium för både bipolärt syndrom typ I och II. Däremot ökar användningen av lamotrigin för personer med bipolärt syndrom typ II.

Män behandlas i högre utsträckning med litium än kvinnor, medan kvinnor oftare behandlas med lamotrigin.



Figur 2. Andelen personer med bipolära syndrom (oavsett undergrupp) som förskrivs litium respektive lamotrigin. Länkade data från Patientregistret och Läkemedelsregistret.

2007–2011. Bipolär har fördelen att innehålla information om bipolära subtyper I, II, UNS och andra kliniska variabler som möjliggör fördjupade analyser. Men eftersom Bipolär ännu inte inkluderar alla patienter med bipolär diagnos i Sverige, analyserade vi även data från Läkemedelsregistret [33] och Patientregistret [34,35] för samma period. Studien är godkänd av Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg (DnR 294-11).

Statistik

För dataanalys användes χ^2 -test och t-test. En logistisk regressionsmodell med förskrivning av stämningsstabiliserare som utfall användes för att justera för förväxlingsfaktorer som kön, ålder, registreringsår och subdiagnos. All data avidentifierades och individuella uppgifter kan inte härledas från de aggregerade resultaten.

RESULTAT

Demografiska och kliniska karaktäristiska av Bipolär-kohorten redovisas i Tabell I.

Behandling med litium

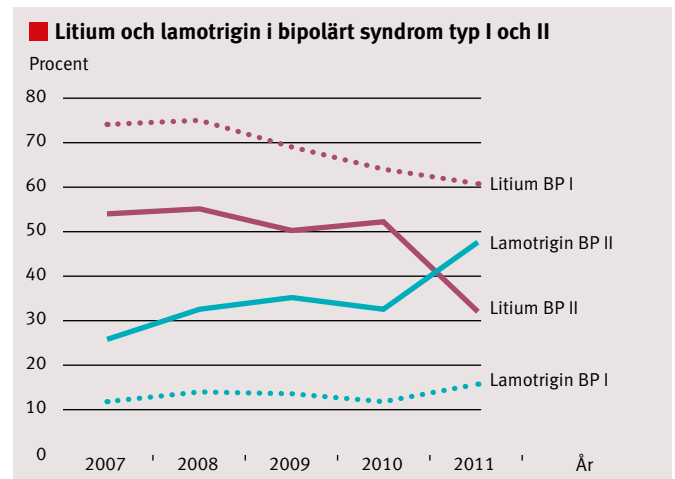
Andelen patienter i Bipolär som förskrevs litium minskade med 24 procent hos kvinnor och 21 procent hos män under perioden 2007–2011 (Figur 1). Minskningen och skillnaden mellan könen är statistiskt signifikanta ($\chi^2=47$; df [frihetsgrader] 4; $P < 0,05$). Män hade större sannolikhet att behandlas med litium än kvinnor under hela perioden.

Enligt Läkemedelsregistret hämtade 70 procent av patienterna med bipolär diagnos i Sverige ut litium 2007. 2011 hade

TABELL I. Demografiska och kliniska karaktäristiska studiepopulationen i Bipolär.

| | Män | Kvinnor |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Deltagare, n (procent) | 2 855 (39) | 4 499 (61) |
| Ålder, medelvärde (SD) | 50,1 (15,5) | 47,9 (23,3) |
| Diagnos, n (procent) | | |
| BP I | 1 435 (20) | 1 925 (26) |
| BP II | 954 (13) | 1 768 (24) |
| BP UNS | 375 (3) | 679 (9) |
| SAD | 91 (1) | 127 (2) |
| GAF Symtom, medelvärde (SD) | 65,3 (16,7) | 63,2 (16,8) |
| GAF Funktion, medelvärde (SD) | 65,4 (17,6) | 63,6 (17,4) |

Förkortningar: BP I: Bipolärt syndrom typ I, BP II: Bipolärt syndrom typ II, BP UNS: Bipolärt syndrom utan närmare specifikation, SAD: Schizoaftektivt syndrom av bipolär typ, GAF: Global funktionsskattningsskala



Figur 3. Andelen personer med bipolärt syndrom typ I eller typ II som förskrivs litium eller lamotrigin. Litium minskar mest för typ II-gruppen men även signifikant i typ I. Användningen av lamotrigin ökar främst för bipolärt syndrom typ II. Data från Bipolär.

andelen minskat till 64,1 procent hos män och 59,9 procent hos kvinnor, vilket motsvarar en minskning med 9,7 procent för män och 10,8 procent för kvinnor (Figur 2). Skillnaderna är statistiskt signifikanta ($\chi^2=43\,468$; df 1; $P < 0,001$). Som i Bipolär behandlades män med litium i större utsträckning än kvinnor (74 procent vs 68 procent).

Behandling med lamotrigin

Enligt Bipolär skiljde sig förskrivning av lamotrigin inte åt mellan kvinnor och män år 2007, men en signifikant könsskillnad uppstod fram till 2011. Användandet av lamotrigin steg med 20 procent hos kvinnor och 8 procent hos män (Figur 1). Både skillnaderna mellan kön och över tid är signifikanta ($\chi^2=54$; df 4; $P < 0,05$).

Läkemedelsregistret visar att år 2007 hade 30 procent av bipolära patienter hämtat ut lamotrigin jämfört med 40,8 procent år 2011, vilket är en ökning med 10,8 procent. För män var ökningen 9,1 procent och för kvinnor 11,5 procent ($\chi^2=26\,022$; df 1; $P < 0,001$). Kvinnor behandlades oftare med lamotrigin än män under perioden (Figur 2).

Behandling med andra stämningsstabiliserande

Beträffande valproat och karbamazepin samt kombinationsbehandlingar med stämningsstabiliserande noterades inga förändringar i förskrivningen under perioden i Bipolär.

Förskrivning uppdelat på subgrupperna typ I och typ II

Eftersom lamotrigin främst anses skydda mot depressiva perioder och troligen används oftare vid typ II skulle ökningen i själva verket kunna återspegla en förändrad patientsammansättning. För att undersöka om så var fallet analyserade vi data från Bipolär för respektive subtyp (Figur 3). För bipolärt syndrom typ I minskade litiumförskrivningen med 13 procent under tidsperioden; från 74 procent till 61 procent ($\chi^2=31$; df 4; $P < 0,05$). För bipolärt syndrom typ II minskade förskrivningen hela 22 procent (från 54 procent till 32 procent, $\chi^2=54$; df 4, $P < 0,05$). Vad gäller lamotrigin ökade inte förskrivningen vid typ I ($\chi^2=5,6$; df 4; $P=0,23$) men ökade däremot 21 procent i gruppen med bipolär typ II (från 26 procent till 47 procent, $\chi^2=44$; df 4; $P < 0,05$).

Åldersskillnad vid förskrivning

Analysen i Bipolär visade att patienter som förskrevs litium i genomsnitt (95 procent konfidensintervall) var 5,9 (5,1–6,6) år äldre än de som inte förskrevs litium ($t=15,3$; $P < 0,05$). Patienter som fick lamotrigin var i genomsnitt (95 procent kon-

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

fidensintervall) 7,7 (8,5–6,8) år yngre än de som inte förskrevs lamotrigin ($t = -17; P < 0,05$).

DISKUSSION

Vi använde data från kvalitetsregistret Bipolär, Läkemedelsregistret och Patientregistret i syfte att undersöka eventuella förändrade förskrivningsmönster av stämningsstabiliserande läkemedel. Data från över 7000 personer i Bipolär visar betydande förändringar under perioden 2007 till 2011. Litiumförskrivningen minskade avsevärt för båda könen men mest hos kvinnor, medan lamotrigin gick i motsatt riktning med en signifikant ökning som var störst för kvinnor. Om man endast tittar på total förskrivning i Läkemedelsregistret har litiumförskrivningen ökat något. Men när vi länkar dessa data med Patientregistret framkommer att denna ökning inte står i proportion till ökningen av patienter med bipolär diagnos under samma period. Detta ger en relativ minskning av litiumförskrivning för patienter med bipolär diagnos. Sammantaget bekräftar data från Läkemedels- och Patientregistret bilden av att litiumförskrivningen minskar medan lamotrigin ökar för patienter med bipolära syndrom. En möjlig förklaring till minskningen av litium och ökningen av lamotrigin är att patientsammansättningen kan ha ändrats under studieperioden så att relativt fler patienter med subtyp II har diagnostiserats. Därför analyserade vi data från Bipolär för respektive subtyp som visade att litiumförskrivningen minskar i både bipolärt syndrom typ I och II, medan lamotrigin ökade i gruppen med bipolär typ II och mest hos kvinnor.

Inga betydande förändringar i relevanta riktlinjer för behandling av bipolärt syndrom har ägt rum 2007–2011 som skulle kunna förklara dessa förändringar i förskrivning av stämningsstabiliserande medel. Riktlinjer från American Psychiatric Association (APA) rekommenderade redan 2002 lamotrigin som förstahandsbehandling av bipolär depression [12], liksom Texas Medical Algorithms Project (TMAP) [16] och Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) från 2005 [17]. Rollen för lamotrigin i behandling av affektlabilitet i en vidare mening – inkluderande tillstånd som emotionellt instabil personlighetsstörning eller »mjukt« bipolärt spektrum – har också diskuterats mycket i Sverige under senare år och är en möjlig förklaring till den ökade förskrivningen av lamotrigin, framför allt vid bipolärt syndrom typ II och hos kvinnor där ospecificerad affektlabilitet kan förväntas finnas i högre grad. Det föreligger dock ännu inga studier som stödjer att lamotrigin är effektivt vid ospecificerad affektlabilitet.

Man ska heller inte underskatta marknadsföringens roll. Litium har inte marknadsförts av läkemedelsföretag eftersom det är billigt och aldrig varit patentskyddat. Därmed exponeras kliniker mindre för data och evidens som stödjer litiumbehandling. Denna snedvridning av information till kliniker kan förklara varför patentskyddade medel vinner mark på litiums bekostnad.

Studien har styrkor och svagheter. En styrka är att vi har naturalistiska och relativt högupplösta data från över 7000 bipolära patienter via kvalitetsregistret Bipolär och nästan fullständig täckning av läkemedelsförskrivning till personer med bipolärt syndrom genom Patient- och Läkemedelsregistret. En svaghet är att diagnosen som registreras i Bipolär görs enligt vederbörande läkares kliniska erfarenhet och inte är standardiserad för forskningssyften. En valideringsstudie av diagnoserna i Bipolär pågår. En annan aspekt är att även om vi har data från hela 7354 bipolära patienter i Bipolär, representerar de ändå ett urval av patienter med diagnosen bipolär sjukdom i Sverige. Vi jämförde därför data från Bipolär med data från Läkemedelsregistret och Patientregistret för att få en heltäckande bild, varvid resultaten kunde bekräftas. Man bör dock ha i åtanke att inte heller Patientregistret ännu är helt komplett vad gäller den specialiserade öppenvården.

KONKLUSION

Vår slutsats är att betydande förändringar i förskrivning av stämningsstabiliserande läkemedel vid behandling av bipolärt syndrom – med minskning av litium och ökning av lamotrigin – ägt rum de senaste åren i Sverige. Skälen till denna förändring står inte att finna i förändrade riktlinjer eller evidens, och vi psykiatrer bör reflektera över om dessa förändringar är motiverade och av godo. Flera studier behövs för att bekräfta om tendensen står sig men framför allt om detta förändrade förskrivningsmönster förändrar behandlingsresultaten vid bipolärt syndrom.

■ Alina Karanti har medverkat i kliniska prövningar för Lundbeck samt erhållit föreläsningssarvode från Lilly. Mikael Landén har de senaste tre åren erhållit föreläsningssarvode från AstraZeneca, Biophausia, BMS och Servier samt medverkat i advisory board för Lundbeck läkemedel.

■ Kvalitetsregistret Bipolär finansieras av Sveriges Kommuner och landsting. Studien har finansierats av LUA/ALF medel (ALF-GBG-142041) samt FoU (VGFOUREG-158591).

REFERENSER

1. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *Am J Psychiatry*. 2010;167:708-15.
2. Ekman M, Granström O, Omerov S, et al. The societal cost of bipolar disorder in Sweden. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48:1601-10.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. New York: Oxford University Press; 2007.
4. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:4S-14S.
5. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2000;59(Suppl 1):S5-S30.
6. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L, et al. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression. *Psychopathology*. 1989;22:278-88.
7. Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, et al. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord*. 1992;26:127-40.
8. Paris J. The bipolar spectrum: a critical perspective. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17:206-13.
9. Geddes JR, Briess D. Bipolar disorder. *Clin Evid (Online)*. 2007(Aug 1);2007.
10. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 10):5-12.
11. Goodwin GM, Geddes JR. Latest maintenance data on lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(Suppl 2):S51-5.
12. APA. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2003.
13. SBU. Behandling av depressions-sjukdomar. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. SBU-rapport nr 166.
14. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23:346-88.
15. NICE. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
16. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:870-86.
17. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7(Suppl 3):5-69.
18. Goikolea JM, Colom F, Torres I, et al. Lower rate of depressive switch

- following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *J Affect Disord.* 2013;144:191-8.
19. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1218-26.
 20. Zarate CA Jr, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry.* 2004;161:169-71.
 21. Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord.* 2009;11(Suppl 2):77-83.
 22. Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, et al. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1548-51.
 23. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181:238-45.
 24. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(Suppl 3):25-30.
 25. Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, et al. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16:24S-31S.
 26. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry.* 1992;149:108-11.
 27. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:37-42.
 28. Calabrese JR. Depression mood stabilisation: novel concepts and clinical management. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(Suppl 2):S100-7.
 29. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, 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;64:1013-24.
 30. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008;10:323-33.
 31. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(Suppl 2):S57-66.
 32. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:607-14.
 33. Wettermark B, Hammar N, Fored CM, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register - opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:726-35.
 34. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekblom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health.* 2011;11:450.
 35. Sellgren C, Landén M, Lichtenstein P, et al. Validity of bipolar disorder hospital discharge diagnoses: file review and multiple register linkage in Sweden. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124:447-53.

SUMMARY

Lithium is a first line option in the maintenance treatment of bipolar disorder, but several alternative treatment regimens have been introduced in recent years, among them treatment with antiepileptic compounds and atypical antipsychotic drugs. Little is known about if and how this has changed the prescription patterns of mood stabilizers. We analysed trends in prescription of mood stabilisers in Sweden using the national quality register for bipolar disorder (Bipolär), the Prescribed Drug Register, and the Patient Register during the years 2007-2011. We found that lithium use decreased while lamotrigine use increased in bipolar patients. These changes could not be explained by differences in bipolar subtypes; lithium use decreased in both bipolar type I and type II, and the use of lamotrigine increased in bipolar type II. Lithium use was more common in men, whereas lamotrigine use was more common in women. The prescription of other mood stabilisers did not change during these years.