

Nr. 4 2002

Psykofarmakologisk behandling med lithium og antiepileptika

(stemningsstabiliserende farmaka)

Vejledende retningslinjer

*Dansk Psykiatrisk Selskab
Udvalget for biologiske behandlingsmetoder*

Ad hoc-redaktion
Rasmus Wentzer Licht (formand)
Lars Vedel Kessing
Jens Knud Larsen
Per Hove Thomsen
Per Vestergaard

Nr. 4 2002

Psykofarmakologisk behandling med lithium og antiepileptika

(stemningsstabiliserende farmaka)

Vejledende retningslinjer

Dansk Psykiatrisk Selskab

Udvalget for biologiske behandlingsmetoder

FORORD

Dansk Psykiatrisk Selskabs og Børne- og UngdomsPsykiatrisk Selskab i Danmarks Udvalg for Biologiske Behandlingsmetoder har ved en ad hoc-redaktion udarbejdet disse retningslinjer for psykofarmakologisk behandling med lithium og antiepileptika (stemningsstabiliserende farmaka).

Bipolar affektiv sindslidelse er en langvarig sindslidelse, der rammer et stort antal mennesker, hvis livsførelse i høj grad er afhængig af stemningsstabiliserende behandling. Ved effektiv behandling kan konsekvenserne af sindslidelsen i høj grad kontrolleres og nedbringes. For en del patienters vedkommende er den positive virkning af effektiv behandling, at de i lange perioder af deres liv er i stand til at føre en tilværelse, der er upåvirket af sindslidelsen. For andre kan behandlingen afbøde og mindske de negative følgevirkninger af sygdommen.

Lithium er det første lægemiddel, der blev anvendt stemningsstabiliserende, men siden har en lang række antiepileptika vundet indpas på dette indikationsområde. Dansk Psykiatrisk Selskab og Børne- og UngdomsPsykiatrisk Selskab i Danmark har fundet det væsentligt at præsentere en samlet gennemgang af disse lægemidler og deres effektivitet, indikationer og kontraindikationer.

I den psykiatriske behandling har man ved introduktionen af antiepileptika som stemningsstabiliserende farmaka opnået flere muligheder for at sikre effektiv stemningsstabiliserende behandling med færrest mulige bivirkninger. Den videnskabelige evidens for den stemningsstabiliserende effekt af behandlingen med såvel lithium som de forskellige antiepileptika gennemgås i redegørelsen. Redegørelsen omfatter også en omtale af de væsentligste bivirkninger, og de væsentligste interaktioner med andre farmaka. Endelig gøres der rede for den praktiske anvendelse af de stemningsstabiliserende farmaka.

Dansk Psykiatrisk Selskab og Børne- og UngdomsPsykiatrisk Selskab i Danmark vil hermed takke *Rasmus Wentzer Licht, Lars Vedel Kessing, Jens Knud Larsen, Per Hove Thomsen og Per Vestergaard* for deres arbejde i ad hoc-redaktionen.

Merete Nordentoft

Formand for

Dansk Psykiatrisk Selskab

Jens Buchhave

Formand for

Børne- og UngdomsPsykiatrisk Selskab

December 2001

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. Indledning 3
2. Den bipolare sygdoms epidemiologi og ætiologi 4
3. Lithium 5
4. Valproat 8
5. Carbamazepin 10
6. Oxcarbazepin 11

7. Lamotrigin 12
8. Gabapentin og topiramet 14
9. Lithium og antiepileptika ved graviditet og amning 14
10. Stemningsstabiliserende behandling af børn og unge 15
11. Stemningsstabiliserende behandling af ældre 16
12. Sammenfattende behandlingsprincipper ved bipolar sygdom 17
13. Resumé 19
14. Litteratur 23

1. INDLEDNING

Dansk Psykiatrisk Selskab nedsatte i 1995 »Udvalget for biologiske behandlingsmetoder«.

Et underudvalg herunder udarbejdede vejledende retningslinjer for behandling med antipsykotika (1). Med henblik på at udarbejde lignende retningslinjer for behandling med *stemningsstabiliserende lægemidler* blev der herefter nedsat et underudvalg med følgende sammensætning: *Rasmus Wentzer Licht* (formand), *Lars V. Kessing, Jens K. Larsen, Per H. Thomsen og Per Vestergaard*.

Hvad er et stemningsstabiliserende lægemiddel?

Lithium og *visse antiepileptika* har, fra især amerikansk side, op gennem 1990'erne været omtalt som *mood-stabilizers* (2), hvilket forsøgsvis kunne oversættes til *stemningsstabiliserende lægemidler*. Selvom det, som det vil fremgå af denne rapport, kan forekomme rimeligt at sætte lithium i samme gruppe som antiepileptika, for så vidt angår den psykiatriske anvendelse af sidstnævnte, har det imidlertid knebet med en almen anerkendt definition af en sådan lægemiddelgruppe. Den mest snævre definition omfatter lægemidler, som kan anvendes ved alle faser af den *bipolare affektive sindslidelse* (nogenlunde dækkende for den tidligere anvendte betegnelse manio-depressiv sygdom og i det følgende omtalt som *bipolar sygdom*), dvs. lægemidler som virker mod såvel mani som depression, og som er i stand til at forhindre tilbagefald og recidiv af mani og depression. Lithium er det eneste lægemiddel, som vi i dag med nogen sikkerhed kan sige opfylder denne definition. En betydeligt bredere definition omfatter lægemidler, som er i stand til enten at mindske intensiteten eller varigheden af mindst én af sygdomspolerne, og som på ingen måde kan føre til en forværring af sygdommen (3). Antidepressiva vil ikke være omfattet af denne brede definition, idet de i visse tilfælde kan udløse maniske symptomer ved i forvejen bestående bipolar sygdom (4). Det samme gælder de *typiske* antipsykotika, som ganske vist har en antimanisk virkning, men som formodes at kunne forværre eller i visse tilfælde fremkalde depression hos patienter med bipolar sygdom (5). Derimod synes de *atypiske* (nyere) antipsykotika at være omfattet af denne brede definition, idet det mindste visse af dem har en veldokumenteret antimanisk virkning uden tilsyneladende samtidig at kunne fremkalde eller forværre depressive symptomer (6, 7). Ifølge nyligt udgivne retningslinjer fra E.C.N.P. (European College of Neuropsychopharmacology) vedrørende den dokumentation,

der bør kræves for lægemidler mod bipolar sygdom, er et stemningsstabiliserende lægemiddel defineret som et lægemiddel, der udviser forebyggende effekt over for såvel depression som mani, uden nødvendigvis at have en akut anti-manisk eller antidepressiv effekt (8). Når betegnelsen stemningsstabiliserende lægemidler anvendes i det følgende, vil den referere til lithium og til antiepileptika for så vidt angår de psykotrope egenskaber ved sidstnævnte.

Afgrænsning af rapportens indhold

Fra 1960'erne og frem til i begyndelsen af 1980'erne har *lithium* spillet den helt dominerende rolle i den episodeforebyggende behandling af den bipolare sygdom (9). Siden da er *carbamazepin* og efterhånden også *valproat* i stigende omfang blevet anvendt ved sygdommen. Anvendelsen af disse to antiepileptika har været begrundet i et ønske om at udvikle alternativer til lithium, idet en del patienter ikke har den ønskede virkning af lithium, og idet en del patienter har bivirkninger af lithium, hvilket er en hyppig årsag til manglende kompliance ved denne behandling. Carbamazepin og valproat er imidlertid heller ikke ideelle lægemidler. Op gennem 1990'erne har der derfor været en fortsat interesse i at introducere og afprøve nyere antiepileptika i behandlingen af den bipolare sygdom. Blandt disse nyere antiepileptika har vi i denne rapport valgt at koncentrere os om de med hensyn til den bipolare sygdom bedst undersøgte. Det drejer sig om *lamotrigin*, *gabapentin* og *topiramidat*. Herudover vil det lidt ældre *oxcarbazepin* blive omtalt. Antipsykotika og antidepressiva vil kun blive kort omtalt i denne rapport, idet behandling med antipsykotika, som nævnt, er belyst i en tidligere klaringsrapport (1), og idet vejledende retningslinjer for behandling med antidepressiva er under udarbejdelse. Behandlingen med elektrokonvulsiv behandling (ECT) vil heller ikke blive gennemgået her, idet der også i dette tilfælde henvises til en tidligere rapport udarbejdet af Dansk Psykiatrisk Selskab (10). Endelig vil mere eksperimentelt betonedede behandlinger, fx kalciumkanalblokkere, ikke være omfattet.

Ved siden af den bipolare sygdom finder de stemningsstabiliserende lægemidler anvendelse ved visse andre psykiatriske tilstande, om end kun i et begrænset omfang. Dette vil kort blive omtalt under hvert enkelt lægemiddel.

Vores viden om den bipolare sygdoms patogenese er endnu stærkt begrænset. Det samme gælder derfor også vores viden om de specifikke virkningsmekanismer for de stemningsstabiliserende lægemidler ved denne sygdom. I overensstemmelse hermed vil basale farmakodynamiske forhold heller ikke være omfattet af denne rapport, som især vil fokusere på de kliniske aspekter af de stemningsstabiliserende lægemidler, herunder indikation, dokumentation for effekt, bivirkninger og praktisk anvendelse.

Efter et kort afsnit om den bipolare sygdom vil de enkelte stemningsstabiliserende lægemidler blive gennemgået. Herefter følger afsnit om særlige forhold under graviditet og amning, særlige forhold ved behandling af børn og unge samt ved behandling af ældre. Afslutningsvis skitseres sammenfattende forslag til behandling af de forskellige faser af den bipolare sygdom.

2. DEN BIPOLARE SYGDOMS EPIDEMIOLOGI OG ÆTIOLOGI

Epidemiologi

Diagnosen

Den bipolare sygdom (bipolar affektiv sindsslidelse) er ofte livslang med et overvejende episodisk forløb kendetegnet af maniske og depressive episoder. For ICD-10-diagnosen kræves mindst to sygdomsepisoder, hvoraf den ene skal være en mani, en hypomani eller en blandingstilstand (11). Idet ICD-8-betegnelsen *psychosis manio-depressiva* både henviser til forløb, som udelukkende omfattede sværere depressive episoder (endogene depressioner), og til forløb, der omfattede både depressive og maniske sygdomsepisoder, er der kun delvist overlap mellem denne betegnelse og betegnelsen bipolar affektiv sindsslidelse.

Følgervirkninger

Sygdommen er almindeligvis forbundet med store personlige og sociale omkostninger, og en betragtelig del af tilfældene er behandlingsrefraktære. En betydelig del af patienterne må med tiden førtidspensioneres. Sygdommen har endvidere en ganske betydelig overdødelighed. Overdødeligheden skyldes hovedsagelig selvmord, idet risikoen herfor er op mod 20%.

Hyppighed

Livstidsrisikoen for at udvikle bipolar sygdom er 1-2%. Efter første sygdomsepisode er der ca. 90% risiko for på et senere tidspunkt at få en ny episode. Blandt patienter, der debuterer med en depression, vil 5-15% senere vise sig at lide af bipolar sygdom. Sygdommen debuterer almindeligvis før 30-årsalderen, men kan debutere i alle aldre og ofte før 20-årsalderen (se afsnit 10). Modsat depressionssygdommen (kendetegnet ved tilbagevendende depressioner), som optræder hyppigst hos kvinder, optræder bipolar sygdom lige hyppigt hos mænd og kvinder.

Forskellige forløbsformer

Forløbet er varierende fra patient til patient, hvad angår symptomer, og hvad angår intensitet og hyppighed af sygdomsepisoder. Hos den samme patient ses der også stor variation fra episode til episode. I den amerikanske sygdomsklassifikation har man med DSM-IV (12) indført distinktionen mellem to former for bipolar sygdom, nemlig *type I* og *type II*. Type I er karakteriseret af depressioner og manier (eller eventuelt blot manier) og type II af depressioner og hypomanier. Optræder mere end fire sygdomsepisoder om året, taler man i DSM-IV om *rapid cycling*. Et sådant forløb ses i op mod 20% af tilfældene, noget hyppigere hos kvinder end hos mænd. En lettere, men dog ofte behandlingskrævende variant af sygdommen er *cyklotymi*, som er kendetegnet ved fluktuationer mellem subsyndromale depressioner og manier.

Blandingstilstande

Af behandlingsmæssige årsager er det vigtigt at identificere blandingstilstande, men desværre er disse tilstande ikke særligt godt defineret i ICD-10. En praktisk brugbar defini-

tion er samtidig eller hurtigt alternerende tilstedeværelse af et fuldt manisk syndrom og flere sikre depressive symptomer såsom forsænket stemningsleje, træthed, skyldfølelse og selvmordstanker (13). For en sådan tilstand anvendes ofte betegnelsen *manisk blandingstilstand*. Disse patienter er ofte svært forpinte og har en høj selvmordsrisiko.

Psykotiske symptomer ved bipolar sygdom

Psykotiske symptomer optræder blandt ca. 50% af alle indlagte maniske patienter (9), hvilket kan give differentialdiagnostiske vanskeligheder over for skizofreni og akut forbigående psykose, især ved første sygdomsperiode. En mindre del af de maniske (eller depressive) patienter med psykotiske symptomer vil på grund af tilstedeværelsen af særlige psykotiske symptomer karakteristiske for skizofreni (Schneiderske førsterangssymptomer eller bizarre, dvs. fysisk utænkelige vrangforestillinger) i ICD-10 klassificeres som lidende af *skizoaffektiv psykose*. Er forløbet imidlertid typisk bipolart med symptomfrie intervaller, bør tilstanden behandles som sådan.

Bipolar depression

Det er af behandlingsmæssige grunde vigtigt at skelne mellem de *unipolare depressioner* (depressioner som led i depressionssygdommen) og de *bipolare depressioner*. Idet de unipolare og de bipolare depressioner symptomatologisk ikke kan skelnes i de konkrete tilfælde (9), må diagnosen alene basere sig på anamnesen. Har der tidligere været klare manier, er diagnosen som regel ligetil. Har der derimod kun været hypomanier, overses den bipolare sygdom ofte, idet såvel patient som læge fokuserer på depressionerne. Det er de tidligere omtalte tilfælde af bipolar sygdom type-II. Disse patienter kan kun findes gennem en rutinemæssig udspørgen af den depressive patient eller pårørende om tidligere hypomanier.

Bipolar sygdom i puerperiet

Man hører stadig udtrykket fødsels- eller puerperalpsykoser. Dette er ikke medtaget i ICD-10, idet man i dag ikke anser psykotiske tilstande optrædende i relation til puerperiet som specifikke sygdomme. De viser sig ofte at være enten akutte, forbigående psykotiske tilstande, skizofrenier eller affektive tilstande, herunder især blandingstilstande med psykotiske symptomer. En grundig anamneseoptagelse vil ofte afsløre tidligere mere eller mindre diskrete affektive sygdomsperioder.

Bipolar sygdom versus personlighedsforstyrrelse

Bipolar sygdom diagnosticeres desværre ikke sjældent som en emotionelt ustabil personlighedsstruktur. Denne forveksling ses især ved den bipolare sygdoms debut og derfor især hos yngre mennesker (se afsnit 10). Et svingende stemningsleje samt fraværet af psykotiske symptomer er ofte medvirkende til at vanskeliggøre differentialdiagnostikken. Af og til forekommer både bipolar sygdom og personlighedsforstyrrelse, men her skal man huske på, at diagnosen personlighedsforstyrrelse (som supplerende bidiagnose) kun kan stilles, hvis kriterierne herfor med sikkerhed er opfyldte uden for det tidsrum, hvor de affektive symptomer optræder.

Komorbiditet

Ved bipolar sygdom ses en betydelig komorbiditet, især i form af misbrug (9). Angsttilstande optræder også. Hos børn og unge optræder bipolar sygdom og det hyperkinetiske syndrom ikke sjældent sammen (se afsnit 10). Af både diagnostiske og behandlingsmæssige grunde er det vigtigt at være opmærksom på de forskellige former for komorbiditet.

Ætiologi

Diatese-stress-modellen

Overordnet opfattes bipolar sygdom i dag som en overvejende neurobiologisk sygdom med uspecifikke psykosociale stressorer som udløsende faktorer, efter den såkaldte diatese-stress-model. De genetiske faktorer spiller en større rolle end ved nogen anden psykiatrisk sygdom (14). Med baggrund i epidemiologiske data er der endvidere opstillet en teori om, at hver sygdomsperiode så at sige baner vejen for den næste, således at sygdommen, som den skrider frem, efterhånden kan blive tiltagende uafhængig af ydre udløsende forhold og samtidig indtræffe hyppigere og hyppigere (15). I teorien betegnes dette fænomen som *sensibilisering*. Validiteten af teorien er imidlertid fortsat omdiskuteret, bl.a. fordi det empirisk er vanskeligt at sondre mellem denne mulige sensibilisering og selve det fænomen, at sygdommen hos nogle særligt udsatte med tiden undergår en forværring. I stedet for betegnelsen sensibilisering ses betegnelsen *kindling-lignende* af og til anvendt. Kindling er et neurofysiologisk begreb, som dækker, at subliminale elektriske stimuli af en nervecelle efter et tilstrækkeligt antal gentagelser kan føre til et respons.

Sekundær mani

Man anslår, at op mod 5% af nye manitilfælde er sekundære til tilstande som encephalitis, epilepsi, apopleksi, dissemineret sklerose, hjernetumor, kranietraume eller hypertyroidisme. Sådanne manier betegnes i ICD-10 som *organiske manier*. Betegnelsen er lidt uheldig, idet alle manier som nævnt almindeligvis opfattes som biologisk funderede. Hash, alkohol og centralstimulerende stoffer kan ligeledes medføre en manisk tilstand, enten som selvstændig ætiologisk faktor, hvor man så taler om en *misbrugsinduceret mani* eller som udløsende faktor ved en i forvejen bestående bipolar sygdom. Behandling med psykotrope medicamina som L-dopa, prednison eller antidepressiva kan ligeledes i visse tilfælde udløse en mani.

3. LITHIUM

Særlige terapeutiske virkninger og indikationer

Mani

Lithium har generelt en dæmpende virkning på psykomotorisk aktivitet og deler da også ATC-kode (N05) med anti-psykotika. Kontrollerede undersøgelser har vist, at lithium dæmper maniske symptomer, herunder kropslig uro og excitation (5). Psykotiske symptomer som led i en mani svinder også ofte på behandlingen. Den antimaniske virkning indtræder relativt sent, nemlig efter 7-10 dage, og det er en af grundene til, at lithium har en begrænset plads i den akutte behandling af sværere maniske tilstande. Ydermere kræver

behandlingen et vist samarbejde fra patientens side om blodprøvetagning (se nedenfor). Som for de øvrige antimaniske behandlinger gælder det, at lithium kun virker effektivt på godt halvdelen af patienterne. Hos patienter med mange tidligere episoder og korte, symptomfrie intervaller er effekten endnu mindre. Ved blandingstilstande er der ligeledes lave responsrater (16).

Depression

Lithium har også en vis antidepressiv virkning, der især udnyttes ved behandling af bipolar depression og agiteret depression (4). Lithium synes endvidere i nogen udstrækning at kunne nedsætte risikoen for maniudvikling hos bipolare patienter, som sættes i behandling med antidepressiva. I behandlingen af unipolare depressioner anvendes lithium efterhånden især til potensering af effekten af en tidligere iværksat behandling med antidepressiva (17). Det skal imidlertid ikke glemmes, at lithium også kan anvendes ved forebyggelse af tilbagevendende (unipolare) depressioner (9, 18).

Profylakse ved bipolar sygdom

Hovedindikationen for anvendelse af lithium i dag er forebyggende behandling af bipolar sygdom, idet lithium virker forebyggende over for såvel mani- som depressionsepisoder (19). I ældre kontrollerede undersøgelser fandtes recidivrate på ca. 30% hos lithiumbehandlede patienter mod op mod 80% ved behandling med placebo (9). Nyere, mere naturalistiske undersøgelser har dog fundet et mere begrænset udbytte af behandlingen (19). Der er blandt lithiumbehandlede patienter i visse opgørelser fundet en overraskende lav forekomst af selvmord, og dette har ført til en omdiskuteret teori om, at lithium skulle have en specifik antisuicidal effekt (20, 21). En indvending har været, at patienterne i disse opgørelser som hovedregel har været selekterede i og med, at de netop har fulgt behandlingen i mange år.

Andre indikationer

Lithium har sporadisk anvendelse ved andre psykotiske tilstande præget af motorisk uro og aggressivitet og ligeledes en vis eksperimentel anvendelse over for forskellige somatiske lidelser som fx klyngehovedpine (22).

Bivirkninger

Akut behandling

I den akutte behandling er tolerabiliteten af lithium overraskende god. Det er her mest tremor samt kvalme og eventuelt opkastning, der opleves generende. Let påvirkning af de kognitive funktioner forekommer også i den akutte behandling, især hos ældre, hvilket kan være vanskeligt at adskille fra symptomer ved selve sygdommen.

Dosisafhængige bivirkninger ved langtidsbehandling

De dosisafhængige bivirkninger, der optræder relativt hyppigt (blandt 10-30% af patienterne) er vægtøgning, håndtremor, tørst og polyuri, diarré og hukommelsesproblemer (9, 19). Den generelle forholdsregel over for disse bivirkninger er at forsøge en så lav dosering (og serumkoncentration),

som det er muligt under hensyntagen til risikoen for sygdomsrecidiver. Herved kan forekomsten af bivirkninger forhindres næsten fuldstændig hos de fleste patienter. Hvis vægtøgning alligevel optræder, er det vigtigt at råde patienten på vanlig vis med hensyn til motion og kalorieindtagelse, især kalorier der optræder i drikkevarer jævnfør tørstproblemet (se nedenfor). Hvis vægtøgningen er voldsom og vedvarende, kan henvisning til diætist være en hensigtsmæssig foranstaltning. Håndtremor kan behandles med et betablokerende lægemiddel. Tørst og polyuri bør lede til vejledning vedrørende væskeindtagelse for at undgå dehydrering. Diaré kan af og til afhjælpes ved at skifte fra depotpræparat (lithiumcitrat Litarex) til konventionelle lithiumkarbonatletter. Hukommelsesproblemer og andre kognitive forstyrrelser bør føre til ihærdige forsøg på dosisreduktion.

Sjældnere idiosynkratiske bivirkninger ved langtidsbehandling

Disse omfatter udbrud af psoriasis, oftest hos personer, der i forvejen er disponeret til denne sygdom. Psoriasis skal behandles hos hudlæge og kan af og til holdes i skak på tilfredsstillende vis trods fortsat lithiumbehandling. Psoriasisudbrud kan også nødvendiggøre seponering af den forebyggende lithiumbehandling.

Hypothyroidisme optræder med ikke ubetydelig hyppighed hos kvinder i aldersgruppen over 50 år (ca. 10%) (23). Stigende værdier af thyroideastimulerende hormon (TSH) hos patienter i langtidsbehandling med lithium bør føre til undersøgelse hos specialister i intern medicin, der kan gennemføre et relevant udredningsprogram og forestå den nødvendige behandling og behandlingskontrol. Hvis der er vægtige grunde til at fastholde en forebyggende behandling med lithium, kan tilstanden ofte behandles tilfredsstillende med supplerende levothyroxin.

Lithium kan i sjældne tilfælde påvirke hjertets elektriske impulsoverledning.

Renale bivirkninger

Den øgede tørst- og vandladningstrang, der ofte iagttages hos patienter i langtidsbehandling med lithium, er forårsaget af lithiums evne til at blokere det antidiuretiske hormons aktivitet i nyretubuli og dermed nyrernes evne til at koncentrere urinen. Den nedsatte koncentreringsevne, der hos nogle patienter kan udvikle sig til en (nefrogen) diabetes insipidus, er oftest helt eller delvis reversibel og bedres derfor sædvanligvis, hvis lithiumbehandling seponeres (24). Nyrebiopsier fra patienter i langtidsbehandling med lithium har hos et fåtal vist strukturelle forandringer, blandt andet i form af sklerotiske glomeruli og tubulusatrofi (25). Om disse forandringer er en direkte følge af lithiumbehandling er usikkert, idet de kan skyldes tilfældigt optrædende nyresygdomme eller være følgevirkninger efter en lithiumforgiftning, der måske ikke har været erkendt. En påvirket glomerulusfunktion med nedsat glomerulær filtrationsrate (GFR) forekommer i sjældne tilfælde efter mange års behandling med lithium (26), og derfor bør serumkreatinin kontrolleres regelmæssigt under hele behandlingsforløbet, og i tilfælde af stigende serumkreatinin bør patienten henvi-

ses til udredning på nefrologisk afdeling, bl.a. med henblik på bestemmelse af GFR, og der bør om muligt findes et alternativ til lithiumbehandlingen.

Kontraindikationer

Lithiumbehandling kan i langt de fleste situationer gennemføres trods samtidigt optrædende legemlig sygdom. Ved akut hjerte-, lever- og nyresygdom samt dehydrering er det dog tilrådeligt at seponere subsidiært undlade at iværksætte lithiumbehandling, indtil den somatiske tilstand er udredt og behandlet. Se i øvrigt afsnit 9 vedrørende lithium i forbindelse med graviditet og amning.

Sikkerhed

Terapeutisk indeks

Lithium har et snævert terapeutisk indeks, det vil sige, at afstanden fra den serumkoncentration, der sikrer en terapeutisk virkning hos de fleste patienter med bipolar sygdom, til den serumkoncentration, der udløser forgiftningssymptomer hos de fleste, er temmelig beskedent. Bestemmelse af serumkoncentrationen af lithium (fremover betegnet serumlithium) bør derfor foretages regelmæssigt og altid ved dosisændringer eller mistanke om forgiftning. Ved serumlithium over 1,2 mmol/l bør undersøgelsen gentages, og lithiumdosis reduceres; i forbindelse med en akut antimaniak behandling under indlæggelse kan en serumlithium på helt op til 1,5 mmol/l dog af og til accepteres i kortere tidsrum (dage til uger), medmindre patienten udviser forgiftningssymptomer. Ved serumlithium over 1,5 mmol/l bør lithium altid seponeres, indtil årsagen er afklaret, hvorefter behandlingen kan genoptages med en lavere dosering.

Forgiftning

Hvis serumlithium overstiger 2,0 mmol/l, er der ofte tale om en klinisk forgiftning, og lithiumbehandlingen bør under alle omstændigheder afbrydes. Patienten bør i så fald indlægges på medicinsk (nefrologisk) afdeling og observeres med henblik på, om serumlithium viser en stigende eller faldende tendens og med henblik på iagttagelse af en eventuel udvikling af forgiftningssymptomer, der kræver behandlingsmæssigt indgreb i form af hæmodialyse. De hyppigst forekommende forgiftningssymptomer er kvalme og diaré, tremor, betydelige kognitive forstyrrelser med bevidsthedsvækkelse, ataksi og kramper. Hvis en patient i lithiumbehandling indbringes til læge eller hospital med ukarakteristiske symptomer, hvad enten disse er psykiske eller legemlige, bør en lithiumforgiftning altid mistænkes. På grund af lithiums farmakokinetik kan forgiftningssymptomer vedvare en god tid efter, at et forhøjet serumlithium er faldet. Lithiumforgiftning kan føre til blivende sequelae i form af cerebellare symptomer (27), ligesom der kan ske varig skade på nyrerne. Forgiftningen er potentielt letal. Dehydrering er ofte årsag til forgiftning (se nedenfor).

Farmakokinetik og interaktioner

Farmakokinetik

Lithium er et grundstof, der absorberes let og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Det fordeler sig langsomt i kroppen.

De fleste organer, herunder CNS, har lavere lithiumkoncentration end serum. Eliminationen fra CNS sker langsommere end fra serum, hvilket betyder, at der kan foreligge en CNS-forgiftning trods lav serumlithium.

Lithium udskilles næsten udelukkende via nyrerne og absorberes passivt sammen med natrium og vand i proksimale nyretubuli. Lithiumclearance er mellem $\frac{1}{3}$ og $\frac{1}{4}$ af GFR og følger således nyrefunktionen. Steady state indtræder efter ca. 5 døgn ved normal nyrefunktion, efter længere tid ved nedsat nyrefunktion.

12-timers serumlithium

Lithium doseres almindeligvis to gange i døgnet, men kan udmærket doseres én gang i døgnet, fx om aftenen. Blodprøver til bestemmelse af serumlithium tages ca. 12 timer efter den sidst indtagne aftendosis, dvs. ca. kl. 8 om morgenen og før indtagelse af morgendosis. Denne standardisering af prøvetagningstidspunktet skal sikre, at serumlithium fra gang til gang hos samme person er sammenlignelig. Man skal imidlertid være opmærksom på, at den behandlingsmæssigt optimale 12-timers serumlithium varierer fra patient til patient. Ud over individuelle forskelle i følsomhed over for lithium, skyldes dette, at forholdet mellem 12-timers serumlithium og den over døgnet gennemsnitlige serumlithium varierer fra patient til patient på grund af den interindividuelle variation i nyreclearance (28). Af samme grund udelukker en lav 12-timers serumlithium ikke en høj gennemsnitskoncentration.

Hos en given patient er der ligefrem proportionalitet mellem døgndosis og 12-timers serumlithium ved steady state. Hvis man skifter en patient fra lithiumcitrat (depotpræparat) til lithiumcarbonat, vil 12-timers serumlithium almindeligvis blive mindre trods samme indgivne døgndosis (i mmol), idet fluktuationerne i serumkoncentration herved øges. På samme måde kan en omlægning af en given døgndosis influere på 12-timers serumlithium. I det følgende vil der ved serumlithium underforstås 12-timers serumlithium.

Dehydrering

Alle forhold i det indre og det ydre miljø, der påvirker væske- og elektrolytbalancen, især dehydrering og salttab, kan føre til forstyrrelser i lithiums udskillelse, især på grund af en forøget tilbageresorption af lithium i nyrerne, med øget serumlithium og forgiftningssymptomer til følge (29). Da øget serumlithium i sig selv fører til øget væsketab fra nyrerne på grund af lithiums interaktion med det antidiuretiske hormon, bliver processen selvforstærkende og forgiftning en realitet, hvis der ikke gribes ind. Tæt kontrol af serumlithium er derfor påkrævet i alle situationer, hvor en forstyrrelse af væske- og elektrolytstatus kan mistænkes. I sværere tilfælde kan pausering med lithium være nødvendig. Det gælder også ved forestående større operationer.

Interaktioner

Der er interaktioner mellem lithium og farmaka, der påvirker nyrefunktionen. Når lithium gives sammen med diuretika (især thiazider) og gigtmidler af typen non-steroid anti-inflammatorika (NSAID), kan der derfor opstå risiko for lithium-

forgiftning. Så længe fx NSAID indtages dagligt i konstant dosering, og lithiumdoseringen justeres herefter, er der imidlertid intet til hinder for at anvende denne kombination.

Generelt anses det for sikkert at kombinere lithium med andre psykofarmaka. Ved samtidig behandling med lithium og tricycliske antidepressiva (TCA) kan der ses en øget tilbøjelighed til tremor, sammenlignet med tilbøjeligheden ved anvendelse af lægemidlerne i monoterapi. Tilsvarende kan samtidig behandling med lithium og serotoningenoptagelses-hæmmere (SSRI) forstærke de almindeligt forekommende serotonerge bivirkninger ved SSRI, fx rastløshed. Selvom der er rapporteret enkelte tilfælde af serotonergt syndrom ved den sidstnævnte kombinationsbehandling, anses denne almindeligt anvendte behandling i dag for at være sikker (17). Det har været omdiskuteret, hvorvidt kombinationen af lithium og typiske antipsykotika udgjorde en særlig risiko for neurotoksicitet, men det synes ikke at være tilfældet (30).

Praktisk gennemførelse af behandling

Forprøver og øvrige sikkerhedsforanstaltninger

Forud for behandling med lithium bør der bestemmes elektrolytter, inklusive serumkreatinin. Hvis der ikke er klinisk mistanke om dehydrering eller nyresygdom kan en (akut) behandling dog indledes før svarene foreligger. Der bør endvidere foretages TSH-bestemmelse så hurtigt som muligt for at sikre en basisværdi. Ved mistanke om hjertesygdom og hos ældre bør der tages ekg før behandlingsstart, og ved abnormiteter bør ekg vurderes løbende. Nyre- og thyroideafunktion vurderes løbende, som skitseret nedenfor.

Ved påbegyndelse af lithiumbehandling skal patienter (og gerne pårørende) altid informeres om symptomer på forgiftninger og om, at der især er en øget forgiftningsrisiko ved dehydrering (se ovenfor), herunder ved akut somatisk sygdom med feber, reduceret væskeindtagelse, diaré eller øget svedproduktion som fx ved rejse i varme lande. Man skal også orientere om, at der ved større operationer bør pauseres med lithium.

Dosering og monitorering

Den akutte antimaniske behandling med lithium kan indledes med lithiumcitrat-tabletter a 6 mmol, 4 tabletter dagligt eller lithiumcarbonat-tabletter a 8 mmol, 3 tabletter dagligt (eventuelt fordelt på 2 doser) med bestemmelse af serumlithium efter ca. 5 døgn og efterfølgende dosisjustering med henblik på opnåelse af serumlithium mellem 0,8 og 1,2 mmol/l (19), dog under observation for toksiske symptomer.

Forebyggende lithiumbehandling ved bipolar sygdom påbegyndes almindeligvis efter anden sygdomsepisode (se afsnit 12). Behandlingen indledes med lithiumcitrat-tabletter eller lithiumcarbonat-tabletter 2 tabletter dagligt (eventuelt fordelt på 2 doser) og kontrolleres ved bestemmelse af serumlithium mindst hver 3. måned, i starten hyppigere, og altid ved dosisændringer. Serumkreatinin bestemmes ligeledes hver 3. måned. Serum-TSH bestemmes hver 6. måned. I den forebyggende behandling tilstræbes et serumlithium på mellem 0,5 og 0,8 mmol/l. Der antages almindeligvis at være en sammenhæng mellem serumlithium og forebyggende ef-

fekt (31), men den optimale serumlithium med hensyn til balancen mellem virkninger og bivirkninger er som tidligere nævnt meget individuel, og i doseringen bør man derfor altid lade sig vejlede af den kliniske vurdering. Se i øvrigt afsnit 10 og 11.

Ved stigende serumkreatinin eller stigende serum-TSH henvises som tidligere anført til relevante specialister med henblik på udredning og stillingtagen til behandling.

4. VALPROAT

Særlige terapeutiske virkninger og indikationer

Mani

Valproat har en veldokumenteret antimanisk virkning (5). I kontrollerede undersøgelser har valproat således vist sig klart bedre end placebo. Valproat er ligeledes fundet ligeværdigt med haloperidol og olanzapin (7), også ved mani med psykotiske symptomer. Ligesom det ses ved antipsykotika, indtræder den antimaniske effekt allerede inden for de første døgn. Yderligere synes den antimaniske effekt af valproat at være fuldt ud så god ved de maniske blandingstilstande som ved de klassiske manier, i modsætning til hvad der gælder for lithium (16). Kombinationen af valproat og antipsykotika er bedre end antipsykotika alene ved mani (32). I en nylig sammenligning mellem valproat og carbamazepin ved akut mani fandtes valproat mere effektivt og bedre tolereret (33).

Depression

Ukontrollerede undersøgelser tyder på en vis antidepressiv effekt af valproat ved unipolar depression (34). Dokumentation for en mulig effekt af valproat ved bipolar depression er endnu mere beskedent.

Profylakse ved bipolar sygdom

Valproat anses for at have en forebyggende virkning over for maniske og depressive sygdomsepisoder, men dokumentationen herfor er langtfra så omfattende som for lithiums vedkommende og kommer især fra ukontrollerede undersøgelser. I den eneste placebokontrollerede monoterapiundersøgelse var resultatet ikke overbevisende, idet valproat ikke adskilte sig fra placebo på det primære effektmål (tid til ny sygdomsepisode med et års observationstid), om end det dog adskilte sig fra placebo på flere sekundære effektmål (35). Det mest bemærkelsesværdige var nok, at lithium, som indgik i undersøgelsen, på det primære effektmål heller ikke var mere effektivt end placebo. En forklaring herpå kunne være, at patienterne i denne undersøgelse i virkeligheden ikke var særligt syge. Patienterne tålte valproat bedre end lithium, men dette kan skyldes, at der anvendtes temmelig høje serumkoncentrationer af lithium.

Andre psykiatriske indikationer

Valproat anvendes ikke sjældent som augmenterende behandling ved skizofreni, men dokumentationen for denne strategi fra kontrollerede undersøgelser er modstridende (34). Ukontrollerede undersøgelser tyder på en gavnlig effekt af valproat ved angstlidelser og posttraumatisk stressstilstand (PTSD), ligesom der synes at være effekt af valproat

ved alkoholabstinens (34). Sidstnævnte kan være praktisk, idet en manisk patient ikke sjældent kan vise sig at udvikle alkoholabstinenssymptomer. Om valproat er særligt anvendeligt ved maniske tilstande sekundære til fx neurologiske sygdomme er usikkert.

Bivirkninger

Valproat er relativt veltolereret. De almindeligste bivirkninger er dosisafhængig tremor og gastrointestinale symptomer, især kvalme. Sidstnævnte kan reduceres ved anvendelse af enterotabletter. I langtidsbehandlingen er endvidere vægtstigning hyppigt forekommende. I den ovenfor citerede undersøgelse klagede 21% af patienterne over vægtstigning i løbet af den 1-årige undersøgelsesperiode. Til sammenligning optrådte samme bivirkning hos 13% af de lithiumbehandlede og 7% af de placebohandlede (35).

Lejlighedsvist ses dosisafhængig benign trombocytopeni (35, 36). Signifikant trombocytopeni bør almindeligvis lede til dosisreduktion og i svære tilfælde til seponering. Leukopeni forekommer også (35, 37).

I sjældne tilfælde kan behandlingen føre til alopeci, hvilket kan modvirkes ved vitamintilskud. Krøllet hår eller svind af krøller optræder ligeledes af og til. En anden relativt sjælden bivirkning er sedation.

I ekstremt sjældne tilfælde kan der optræde idiosyncratiske irreversible hepatitis. Dette synes dog kun at være en risiko hos børn under ti år i samtidig behandling med flere antiepileptika (34). Der kan ses en forbigående benign transaminasestigning, som ikke prædikerer udvikling af svær leverpåvirkning (38). Ligeledes i ekstremt sjældne tilfælde kan tilfælde med akut pancreatitis forekomme (39).

Der har været rapporteret tilfælde med menstruationsforstyrrelser og polycystiske ovarier hos yngre kvinder i valproatbehandling på indikationen epilepsi, men indtil videre tyder det på, at disse forandringer er associeret til epilepsien.

Valproat giver ikke anledning til kardiale overledningsforstyrrelser, som man lejlighedsvist kan se det ved behandling med carbamazepin eller lithium.

Kontraindikationer

De eneste kontraindikationer er leverlidelse og trombocytopeni. Se endvidere afsnit 9 om den teratogene effekt, idet graviditet eller mistanke herom er en relativ kontraindikation.

Sikkerhed

Modsat lithium har valproat et relativt bredt terapeutisk indeks. Først i doser omkring ti gange den terapeutiske dosis indtræder bevidstløshed. 75 g er overlevet hos en voksen. Ved forgiftning kan hæmodialyse være indiceret. De særlige forhold ved graviditet er omtalt i afsnit 9.

Farmakokinetik og interaktioner

Farmakokinetik

Valproat absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen, og ca. halvdelen oxideres i leveren. Valproat og metabolitterne udskilles som glukoronider over nyrerne. Nedsat nyrefunktion kan derfor give anledning til nedsat udskillelse.

Halveringstiden er 7-15 timer, og steady state indtræder derfor almindeligvis efter maksimalt 3-4 døgn. Der antages at være ligefrem proportionalitet mellem døgndosis og steady state serumkoncentrationen. Valproat kan doseres én gang i døgnet.

Interaktioner

Valproat kan øge serumkoncentrationen af andre samtidigt indgivne antiepileptika ved enzymhæmning. Dette har inden for psykiatrien især relevans ved behandling med lamotrigin og carbamazepin. Især samtidig behandling med lamotrigin bør give anledning til forsigtighed på grund af dette præparats tilbøjelighed til at fremkalde hudreaktioner (se afsnit 7). Carbamazepin kan på den anden side nedsætte serumkoncentrationen af valproat. En eventuel interaktion mellem valproat og clozapin er omdiskuteret, men ved samtidig behandling tilrådes serumkoncentrationsbestemmelse af clozapin (40).

Valproat kan om nødvendigt kombineres med andre stemningsstabiliserende lægemidler samt med benzodiazepiner, antidepressiva og antipsykotika.

Praktisk gennemførelse af behandling

Forprover og øvrige sikkerhedsforanstaltninger

I Lægemiddelkataloget (41) tilrådes at bestemme leverfunktion og trombocytal før behandlingen og efter en måned og herefter hver 3. måned det første år. Imidlertid er nødvendigheden af den skitserede kontrol af leverfunktionen omdiskuteret (38). Derimod er der enighed om at lægge stor vægt på at informere patient og pårørende om symptomerne ved trombocytopeni og leverpåvirkning og om, at patienten ved sådanne symptomer bør pause med medicinen og søge læge. Trombocytopeni uden blødningstendens kan almindeligvis klares med dosisreduktion samt mere tæt kontrol af trombocytaltallet. Ved blødningstendens bør der også udredes for hepatisk koagulopati. Idet den tidligere omtalte eventuelle leukopeni næppe indtræder i større omfang, end det kan ses ved behandling med tricykliske antidepressiva, er der ikke belæg for rutinemæssig monitorering af leukocytaltal (37). Det er dog relevant indledningsvis at undersøge leukocytstatus.

Dosering og monitorering

Ved akut mani kan valproat gives i fuld dosis fra starten, nemlig 20 mg per kg legemsvægt per døgn. Denne dosering er generelt veltolereret og i de fleste tilfælde tilstrækkelig til at bringe serumvalproat over 350 µmol/l (tages om morgenen før indtagelse af morgendosis). Denne serumkoncentration anses for at være den tærskelværdi, der bedst prædikerer effekt (42). Dog er den optimale serumkoncentration individuel som ved lithiumbehandling, således at dosis bør justeres efter effekt og bivirkninger. Er der ikke nogen sikker begyndende antimanisk effekt efter 4-6 dage, bør dosis øges uanset værdien af serumvalproat, medmindre der er generende bivirkninger.

Når de maniske symptomer er remitterede, kan dosis i tilfælde af bivirkninger reduceres i vedligeholdelsesfasen og i den efterfølgende eventuelle forebyggelsesfase. Om muligt

bør en fortsat serumvalproat på minimum 350 µmol/l tilstræbes. Ved indledningen af en profylaktisk behandling med valproat kan man for at minimere bivirkningerne foretage en mere gradvis og langsom dosisstigning op til de 20 mg per kg legemsvægt per døgn. Gentagelse af bestemmelse af serumvalproat er almindeligvis kun nødvendig ved dosis-skift eller ved mulige interaktioner (se ovenfor).

5. CARBAMAZEPIN

Særlige terapeutiske virkninger og indikationer

Mani

Carbamazepin er ved akut mani i visse kontrollerede undersøgelser fundet ligeværdigt med lithium, chlorpromazin og haloperidol (5). Disse undersøgelser er imidlertid invalideret af en massiv anvendelse af anden aktiv medicin. I andre undersøgelser er carbamazepin fundet mindre effektivt end lithium (43) og valproat (33). Carbamazepin er aldrig ved mani sammenlignet med placebo i en parallelgruppedesignet undersøgelse. Selvom blandingstilstand, rapid cycling, manglende familær disposition til bipolar sygdom eller samtidig forekomst af misbrug har været foreslået som mulige prædiktorer for et antimanisk respons på carbamazepin, er der endnu ingen sikker dokumentation herfor. Samlet må dokumentationen for den antimaniske effekt af carbamazepin anses for at være mindre overbevisende end for lithium og valproat.

Depression

Hvad angår anvendelsen af carbamazepin til bipolar depression er der fundet en vis dokumentation for effekt (44). Området må dog siges at være utilstrækkeligt undersøgt. En enkelt undersøgelse har peget på en forebyggende effekt ved tilbagevendende (unipolare) depressioner (45).

Profylakse ved bipolar sygdom

Næst efter lithium er carbamazepin det bedst undersøgte og dokumenterede, hvad angår forebyggende effekt ved bipolar sygdom (46, 47). Imidlertid er der i de fleste af de kontrollerede undersøgelser anvendt antidepressiva og antipsykotika sideløbende. Yderligere er de fleste sammenligninger med lithium foretaget på patienter, som tidligere ikke har responderet på lithium. I den bedste og mest omfattende af de hidtil publicerede kontrollerede undersøgelser er carbamazepin fundet mindre effektivt end lithium (med observationstid på 2,5 år) ved de typiske tilfælde af bipolar sygdom, type I (karakteriseret af depressioner og manier). Ved tilfælde karakteriseret af depressioner og hypomanier (type II) samt ved mere atypiske tilfælde var carbamazepin mindst lige så effektivt som lithium (48). Lithiums overlegenhed i forhold til carbamazepin er repliceret i en endnu ikke fuldt publiceret undersøgelse (49). Den hyppigt rapporterede kliniske erfaring, at carbamazepin i tillæg til lithium er effektivt ved lithiumresistente tilfælde, er endnu ikke sikkert dokumenteret.

Andre psykiatriske indikationer

Som valproat anvendes carbamazepin af og til som adjuverende behandling ved skizofreni og skizoaffektiv psykose (50), selvom effekten ved førstnævnte tilstand ud over en

mulig aggressionsdæmpende effekt er usikker. I en sammenligning mellem carbamazepin og lithium ved forebyggelse af skizoaffektiv psykose var carbamazepin mere effektivt end lithium i en undergruppe af patienter med overvejende skizodepressive symptomer eller skizofrenilignende forløb (51).

Carbamazepins antikonvulsive effekt har i praksis været udnyttet i behandlingen af abstinensstilstande, idet carbamazepin har vist sig mere effektiv end placebo og på linje med effekten af standardbehandling med barbiturater og benzodiazepiner (46). Åbne undersøgelser har vurderet effekten af carbamazepin ved bulimia nervosa, panikangst, obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) og posttraumatisk stressstilstand (PTSD) som værende lovende (52).

Bivirkninger

Carbamazepin har en lang række bivirkninger, som hovedsageligt er dosisrelaterede. I enkelte tilfælde optræder alvorlige allergiske og idiosynkratiske reaktioner.

Dosisrelaterede, relativt benigne bivirkninger

Blandt de dosisrelaterede bivirkninger er træthed, svimmelhed og kvalme, eventuelt med opkastninger, de hyppigste. Endvidere forekommer koncentrationsbesvær, dobbeltsyn og ataksi (46), noget hyppigere hos ældre end hos yngre. De neurologiske bivirkninger indikerer sjældent seponering; de optræder typisk i begyndelsen af behandlingen og kan i nogen grad modvirkes ved langsom dosisstigning.

Carbamazepins antidiuretiske effekt kan resultere i hyponatriæmi, som i varierende grader optræder hos helt op mod 1/3 af patienterne, især hos ældre (53). Det er en komplikation, som ofte først indtræder sent i behandlingen, og som i alvorlige tilfælde indikerer seponering. Hyponatriæmien er formentlig dosisrelateret og må mistænkes ved tegn på ødemer og vægtstigning.

Carbamazepin har endvidere direkte kardiale bivirkninger, som dog er beskedne. Det drejer sig især om overledningsforstyrrelser, som fortrinsvis ses hos ældre og ved eksisterende hjertesygdom (46).

Carbamazepin kan nedsætte koncentrationen af thyroideahormonerne og øge koncentrationen af frit cortisol, men dette er som regel uden klinisk betydning.

Potentielt alvorlige bivirkninger

I meget sjældne tilfælde (mindre end 10 per 1 million behandlede) optræder aplastisk anæmi eller agranulocytose (46, 54). Derimod optræder varierende grader af leukopeni ikke sjældent, men er almindeligvis uden klinisk betydning. Tilfælde med leukopeni viser sig oftest inden for den første måned af behandlingen og kan eventuelt indicere seponering (37). Benign trombocytopeni forekommer ligeledes.

I en del tilfælde (5-15%) ses forbigående stigning af leverenzymerne og i meget sjældne tilfælde alvorlig leverbeskadigelse, undertiden med dødelig udgang (46).

Benigne forbigående hududslæt ses hos op mod nogle få procent, men meget sjældent optræder livsfarlige hudkomplikationer i form af eksfoliativ dermatitis, systemisk lupus erythematosus og Stevens-Johnson syndrom.

Kontraindikationer

Carbamazepin bør ikke anvendes ved atrioventrikulært blok, ved leverinsufficiens og akut intermitterende porfyri, ligesom behandling med klassiske MAO-hæmmere skal afbrydes 14 dage inden anvendelsen. Se endvidere afsnit 9 om den teratogene effekt, idet graviditet eller mistanke herom er en relativ kontraindikation.

Sikkerhed

Ved forgiftning er der rapporteret dødsfald ved indtagelse af mere end 6 gram carbamazepin. Symptomer på forgiftning svarer til en forstærkning af bivirkningerne ved almindelig klinisk anvendelse. De neurologiske bivirkninger er de mest karakteristiske. De omfatter svimmelhed, ataksi, dobbeltsyn og bevidsthedssvækkelse fra let sedation over stupor til coma. Der optræder cerebellare symptomer som nystagmus, krampes og svækket respiration. De kardiale symptomer omfatter arytmier og hypotension. Behandlingen kræver intensiv medicinsk indsats. Hæmodialyse er som regel ineffektiv, eftersom carbamazepin er meget fast proteinbundet.

Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel og maskinbetjening.

Farmakokinetik og interaktioner

Farmokokinetik

Carbamazepin absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen og metaboliseres i leveren. Halveringstiden er 30-40 timer. Steady state indtræder derfor almindeligvis efter 6-7 døgn. Der antages at være ligefrem proportionalitet mellem døgndosis og serumcarbamazepin ved steady state, dog med et vist forbehold på grund af muligheden for autoinduktion af de metaboliserende leverenzymmer. På grund af denne autoinduktion falder halveringstiden nemlig ved fortsat dosering til 10-20 timer, hvilket betyder, at døgndosis almindeligvis skal øges. Carbamazepin kan doseres én gang i døgnet. Et depotpræparat bør foretrækkes af hensyn til bivirkningerne.

Interaktioner

Carbamazepin inducerer gennem sin påvirkning af leverenzymmerne nedsat koncentration af en række farmaka. Heraf følger en potentiel risiko for svækkelse af effekten af anden behandling. Omvendt vil flere præparater hæmme metabolismen af carbamazepin med risiko for toksicitet til følge.

Af vigtige interaktioner skal nævnes, at carbamazepin nedsætter koncentrationen af visse antikoagulantia (fx warfarin), de fleste antipsykotika og antidepressiva, flere anti-epileptika, methadon, theophyllin, digoxin og visse antikonceptionsmidler. Carbamazepin kan give anledning til falsk negative graviditetstest. Serumcarbamazepin øges af bl.a. dextropropoxyphen, erythromycin, cimetidin, acetazolamid, isocarboxazid, calciumblokkeren verapamil og valproat, med risiko for toksiske reaktioner (46).

Af farmakodynamiske interaktioner kan nævnes, at kombinationen af carbamazepin og lithium kan øge risikoen for konfusionstilfælde (55), ligesom kombinationen af carbamazepin og clozapin måske kan øge risikoen for agranulocytose.

Praktisk gennemførelse af behandling

Forprøver og øvrige sikkerhedsforanstaltninger

Før behandlingen indledes, bør der foreligge normale leverparametre og normalt blodbillede og hos ældre endvidere normale elektrolytter. Ved mistanke om hjertesygdom og hos ældre bør der foretages ekg. Blodprøvescreeningen kan eventuelt gentages regelmæssigt i det første behandlingsår fx hver tredje måned, selvom det, som ved valproat, er vigtigere og uomgængeligt at informere patient og pårørende om symptomer på de alvorlige lever- og blodbilledekomplikationer. Endvidere bør der informeres om mulige hudreaktioner.

Ved mistanke om leverbetændelse eller alvorlig knoglemarvspåvirkning seponeres carbamazepin øjeblikkeligt og bør ikke igen genoptages, hvis mistanken bekræftes. Ethvert hududslæt i forbindelse med behandling med carbamazepin bør nøjes overvåges, og behandlingen bør eventuelt seponeres. Ved tegn på leverpåvirkning eller abnorme hæmatologiske fund bør udviklingen følges nøje såvel klinisk som laboratoriemæssigt, også i de første uger efter eventuel seponering.

Dosering

Ved behandling af akut mani kan man i løbet af 3-5 dage være oppe på fuld dosis. Denne er almindeligvis 600-1.200 mg dagligt. I de eksisterende kontrollerede undersøgelser er anvendt doser på helt op til 2.600 mg (5). Ved manibehandling justeres dosis efter effekt og bivirkninger, idet der ikke er oplysninger om et eventuelt optimalt interval for serumcarbamazepin, og idet det terapeutiske indeks er relativt bredt.

Ved indledning af en forebyggende behandling foretages en mere forsigtig og gradvis dosisstigning af hensyn til bivirkningerne. Her indledes almindeligvis med en dosering på 100 mg 1-2 gange i døgnet med gradvis øgning til 600-1.200 mg i døgnet. Sædvanligvis monitoreres langtidsbehandlingen svarende til det optimale interval for serumcarbamazepin, som er fastlagt ved behandling af epilepsi (20-40 µmol/l), idet pålidelige koncentrations-virknings-undersøgelser ved behandling af bipolar sygdom ikke foreligger.

Når behandlingen er iværksat, og serumkoncentrationen efter autoinduktion er stabil, er der almindeligvis kun grund til at foretage serumkoncentrationsbestemmelser ved dosisændring eller ved mulighed for interaktion (se ovenfor).

Ved samtidig behandling med lithium og carbamazepin kan det under tiden af hensyn til bivirkningerne være fornuftigt at holde serumkoncentrationerne af begge lægemidler i underkanten af det anbefalede.

6. OXCARBAZEPIN

Særlige terapeutiske virkninger og indikationer

Oxcarbazepin anvendes inden for psykiatrien på de samme indikationer som carbamazepin, selvom der kun foreligger en yderst begrænset dokumentation herfor.

Med hensyn til indikationen mani foreligger der to kontrollerede undersøgelser, som har fundet oxcarbazepin lige så effektivt som henholdsvis haloperidol og lithium (56).

Vedrørende oxcarbazepins evne til at forebygge af nye sygdomsepisoder foreligger der kun ukontrollerede undersøgelser og kasuistiske meddelelser. Dokumentationen for

effekt af carbamazepin kan selvsagt ikke overføres til oxcarbazepin. Det samme gælder naturligvis for den enkelte patient, hvor en eventuel effekt af carbamazepin ikke kan overføres til oxcarbazepin.

Bivirkninger

Oxcarbazepin har en gunstigere bivirkningsprofil end carbamazepin (56), hvilket forklarer dets anvendelse. Det gælder særligt forekomsten af sedation, alvorlige allergiske reaktioner, knoglemarvspåvirkning og leverpåvirkning. Oxcarbazepin anvendes således især til de patienter, som tidligere har responderet godt på carbamazepin, men som ikke tåler sidstnævnte behandling på grund af bivirkninger. Skønsmæssigt anslås det, at skift fra carbamazepin til oxcarbazepin i ækvipotent dosering medfører en mindsning af bivirkninger hos ca. 75% af patienterne. Hyponatriæmi optræder noget hyppigere ved oxcarbazepin end ved behandling med carbamazepin og særligt ved behandling med store doser.

Praktisk gennemførelse af behandling

Behandling med oxcarbazepin kræver inden behandlingen indledes kontrol af elektrolytstatus. Doseringen af oxcarbazepin bør være ca. 1,5 gange højere end doseringen af carbamazepin. Døgndosis er således almindeligvis 900-1.800 mg. Som ved carbamazepin tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

7. LAMOTRIGIN

Særlige terapeutiske virkninger og indikationer

Mani

Lamotrigin har i en mindre kontrolleret undersøgelse vist samme effekt som lithium og olanzapin i behandlingen af mani (57). Der var dog kun 15 patienter i hver gruppe, og lithium blev givet i ret beskedne doser. Anvendelsen til mani begrænses af kravet om langsom dosisstigning (se nedenfor).

Depression

Lamotrigin er som det eneste antiepileptikum fundet mere effektivt end placebo i behandling af bipolar depression i en regelret parallelgruppeundersøgelse (58). I dette syv uger varende studium fandtes endvidere belæg for, at lamotrigin ikke øgede risikoen for induktion af mani. Studiet har således bekræftet fundene fra flere ukontrollerede studier af patienter med bipolar depression. I en oversigt konkluderes således, at $\frac{2}{3}$ af patienterne som indgik i ukontrollerede studier responderede på lamotrigin som monoterapi eller til lægsbehandling (59). En del af disse patienter havde tidligere været behandlet med antidepressiva med manglende respons, men tallet må tages med et vist forbehold.

Profylakse ved bipolar sygdom

I en endnu ikke publiceret, men netop præsenteret undersøgelse fandtes lamotrigin at være mere effektivt end placebo i forebyggelsen af depressioner (men ikke manier) med op til 18 måneders observationstid, hvorimod lithium, som også indgik i undersøgelsen, omvendt fandtes mere effektivt end placebo i forebyggelsen af manier men ikke depres-

sioner (American College of Neuropsychopharmacology, 2001). I en kontrolleret undersøgelse, som inkluderede patienter med *rapid cycling* (mindst fire årlige sygdomsepisoder), var lamotrigin imidlertid ikke mere effektivt end placebo med hensyn til det primære effektmål (med to års observationstid), men på flere sekundære effektmål var lamotrigin mere effektivt end placebo (60). En enkelt anden, delvist kontrolleret, mindre undersøgelse med 14 patienter med *rapid cycling*, hvor lamotrigin blev sammenlignet med lithium, understøtter ligeledes, at lamotrigin har stemningsstabiliserende egenskaber (61).

Behandlingsrefraktær bipolar sygdom

I en randomiseret cross-over undersøgelse af patienter med overvejende behandlingsrefraktær *rapid cycling* fandtes bedre respons ved behandling med lamotrigin end med henholdsvis gapapentin og placebo med seks ugers behandlingstid (62).

Bivirkninger og sikkerhed

Lamotrigin er generelt veltolereret og giver ikke anledning til vægtstigning. Let indsovningsbesvær og forbigående hovedpine kan forekomme. Meget sjældent ses angioneurotisk ødem.

Variierende grader af hududslæt forekommer hos op mod 10% af patienterne (63). Udslættet udvikles som oftest inden for de første otte uger. Risikoen for udslæt kan imidlertid reduceres betydeligt ved langsom dosisoptitrering (skitseret nedenfor). I meget sjældne tilfælde (1/2.000) ses Stevens Johnson syndrom.

Ved forgiftning ses træthed, svimmelhed, kvalme, opkastning, dobbeltsyn og irritabilitet. Coma hos voksne er set efter indtagelse af 4-5,6 g.

Interaktioner

Lamotrigin kan anvendes sammen med andre psykofarmaka, men det er vigtigt at tage højde for interaktion med carbamazepin og valproat, idet carbamazepin nedsætter serumkoncentrationen af lamotrigin, og valproat øger koncentrationen. Især sidstnævnte er af stor betydning, idet det kan medføre en øget risiko for hududslæt, hvis ikke lamotrigindoseringen justeres.

Praktisk gennemførelse af behandling

Det er vigtigt at instruere patienten om risikoen for hududslæt og om, at de i så fald skal kontakte lægen. Medikamenteret hududslæt bør almindeligvis føre til seponering. Med henblik på at minimere risikoen for hududslæt, øges dosis af lamotrigin langsomt og forsigtigt, uanset indikationen. Der indledes med 25 mg dagligt i 2 uger og derefter 50 mg dagligt i de næste 2 uger. I den 5. uge gives 100 mg dagligt. Derefter øges den daglige dosering med højst 100 mg hver uge til sædvanlig vedligeholdelsesdosis på 200-500 mg dagligt. I den ovenfor citerede undersøgelse ved bipolar depression anvendtes doser på 200 mg, men på baggrund af andre undersøgelser anbefales generelt højere doser. I en igangværende dansk langtidsundersøgelse af lamotrigin ved bipolar sygdom anvendes 400 mg dagligt. Dosis kan gives én

gang i døgnet. Der er stor interindividuel variation i serumkoncentrationen på en given dosering, men der foreligger endnu ingen undersøgelser, der belyser sammenhængen mellem serumkoncentrationen og effekt eller bivirkninger. En bestemmelse af serumkoncentrationen vil således med vores nuværende viden primært tjene som sikkerhed for kompliance.

Ved samtidig behandling med valproat indledes med 25 mg hver anden dag i 2 uger. Derefter 25 mg dagligt i 2 uger. I den 5. uge gives 50 mg dagligt. Derefter øges den daglige dosering med højst 50 mg hver uge til sædvanlig vedligeholdelsesdosis på 100-250 mg dagligt.

8. GABAPENTIN OG TOPIRAMAT

Særlige terapeutiske virkninger af gabapentin

Flere mindre ukontrollerede korttidsstudier har peget på en vis stemningsstabiliserende virkning af gabapentin som tillægsbehandling til lithium eller andre antiepileptika (64-67). Imidlertid har effekten af gabapentin til behandling af mani og blandingstilstande ikke kunnet bekræftes i den hidtil eneste publicerede kontrollerede undersøgelse (68). I denne undersøgelse fandtes effekten af placebo større end effekten af gabapentin som tillægsbehandling til lithium eller valproat.

Der foreligger endnu ikke kontrollerede studier over effekten af gabapentin ved depressive tilstande eller i forebyggelsen af nye sygdomsepisoder.

Bivirkninger og dosering

ved behandling med gabapentin

Generelt er gabapentin veltolereret, men sedation, svimmelhed, ataksi, træthed og vægtøgning kan forekomme.

Gabapentin doseres med 300-400 mg \times 1 den første dag, 300-400 mg \times 2 den næste dag og herefter 300-400 mg \times 3 dagligt. Døgndosis deles som anført, idet halveringstiden er 5-7 timer. Døgndosis kan øges til 1,8-4,8 g. Dosis reduceres ved nedsat nyrefunktion og hos ældre.

Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel og maskinbetjening.

Særlige terapeutiske virkninger af topiramater

Enkelte ukontrollerede undersøgelser tyder på en effekt ved mani eller blandingstilstande uden forværring af depressive symptomer (69-71). Der er endnu ingen publicerede kontrollerede undersøgelser.

Bivirkninger og dosering

ved behandling med topiramater

Den hyppigst optrædende bivirkning er sedation. Ved stigende doser ses endvidere svimmelhed, ataksi, paræstieser, konfusion og nedsat koncentrationsevne. Der ses ingen vægtstigning; tværtimod kan der indtræde et vist vægttab.

Topiramater kan doseres én gang i døgnet. Der indledes med 25 mg dagligt om aftenen. Med dages mellemrum kan døgndosis herefter øges med 25 mg til sædvanlig slutdosis på 200-400 mg dagligt fordelt på to doser. Der er kun få interaktioner. Topiramater kan øge serumkoncentrationen af carbamazepin, men skulle ikke påvirke koncentrationen af hverken valproat eller lamotrigin.

Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel og maskinbetjening.

9. LITHIUM OG ANTIEPILEPTIKA VED GRAVIDITET OG AMNING

Lithium under graviditet og amning

Vejledning af fertile kvinder i lithiumbehandling

Nyere undersøgelser har vist, at risikoen for medfødte anomalier (i særdeleshed Ebsteins anomali) øges med en faktor 20 under lithiumbehandling, svarende til en absolut risiko på 1 promille (72). Det betyder, at fertile kvinder i lithiumbehandling ideelt set bør anvende antikonception. Fertile kvinder, som ikke ønsker at anvende antikonception, og som behandles med lithium på indikationen tilbagevendende depressioner, bør almindeligvis ophøre med lithium og i stedet fortsætte med et SSRI-præparat. Ligeledes bør kvinder med bipolar sygdom som hovedregel ophøre med lithium ved påtænkt (om muligt med langsom udtrapning) eller konstateret graviditet, men dog helt afhængigt af en individuel risikovurdering (73). Den trods alt relative beskedne risiko for at lithium kan give medfødte anomalier må nemlig opvejes mod en risiko på ca. 50% for sygdomsrecidiv i løbet af graviditeten, såfremt kvinden ophører med lithium i første trimester (74). Tidligere affektive sygdomsepisoder med lang varighed, psykotiske symptomer eller suicidalfare øger indikationen for fortsat lithiumbehandling. Der findes en middelevé, hvor der pauseres med lithium i første trimester.

Behandling med lithium under graviditet

Behandling med lithium under graviditet er en specialistopgave. Gravide kvinder i lithiumbehandling bør have foretaget ultralydsscanning i 16.-20. fosteruge. På grund af fluktuationer i væskebalancen bør serumlithium i 2. og 3. trimester bestemmes hyppigere end vanligt, fx hver 14. dag. Den renale lithiumclearance stiger under graviditetens sidste del og falder ved fødselen. Serumlithium bør derfor kontrolleres ugentligt gennem sidste graviditetsmåned og hver 2. dag i dagene omkring fødslen. Lithiumdosis justeres afhængigt af serumlithium. Det kan ikke anbefales at seponere lithium i dagene omkring fødselen, idet risikoen for tilbagefald må anses for at være særlig høj i denne periode (72-74). Hvis der er pauseret med lithium, bør behandlingen reinstitutioneres umiddelbart efter fødslen.

Amning

Da erfaring fortsat savnes, må amning principielt, men ikke nødvendigvis, frarådes i forbindelse med lithiumbehandling (75).

Antiepileptika under graviditet og amning

Forekomsten af neuralrørsdefekter, særlig spina bifida, er øget til 1% hos børn født af kvinder behandlet med carbamazepin og til 5% hos børn født af kvinder behandlet med valproat. Mild mental retardering og kognitive forstyrrelser synes at forekomme hyppigt ved behandling med carbamazepin og valproat under graviditeten (72, 73). Blandt 35 børn født af kvinder, som under graviditeten havde taget carbamazepin, fandtes således 20% at have forsinket neuropsykologisk udvikling (76). Kombinationsbehandling med carbamazepin og valproat synes at øge den teratogene effekt formentlig grundet øget maternel plasmakoncentration af

carbamazepin. Samlet opfattes den teratogene risiko forbundet med behandling med carbamazepin eller valproat som større end ved behandling med lithium. Carbamazepin og valproat må anses som kontraindiceret under graviditet.

Der savnes erfaring med behandling med carbamazepin eller valproat i forbindelse med amning, hvorfor dette principielt må frarådes (75).

Der foreligger ikke systematiske opgørelser over risikoen ved behandling med nyere antiepileptika under graviditet og amning (75).

10. STEMNINGSSTABILISERENDE BEHANDLING AF BØRN OG UNGE

Stemningsstabiliserende behandling af børn og unge versus voksne

I det følgende beskrives de særlige forhold, som gør sig gældende ved behandling af børn med disse lægemidler. Specielle populationer såsom børn med samtidig bipolar sygdom og mental retardering eller børn med samtidig bipolar sygdom og hyperkinetisk syndrom (ADHD) vil ikke blive eksplicit omtalt.

Erfaringer fra voksne angående behandling med lithium eller antiepileptika (såvel vedrørende effekt som vedrørende bivirkninger) kan formentlig i nogen udstrækning appliceres på børn og unge. Generelt er der, som uddybet nedenfor, dog kun udført meget få undersøgelser vedrørende anvendelse af stemningsstabiliserende medicin til børn og unge, og langt de fleste heraf er ukontrollerede (77, 78).

Forekomst og diagnostik af bipolar sygdom hos børn og unge

Der foreligger ingen danske undersøgelser af den bipolare sygdoms hyppighed hos børn og unge, men udenlandske undersøgelser har vist, at formentlig mindst 20-30% af voksne bipolare patienter har haft symptomer før 21-årsalderen (9, 79). Hos de fleste patienter debuterer maniske symptomer i 15-25-årsalderen. Maniske symptomer diagnosticeres meget sjældent hos præpubertetsbørn, men en undersøgelse har vist, at 7,5% af voksne bipolare patienter har haft debut af maniske symptomer i alderen 10-14 år.

Fra især amerikanske undersøgelser har følgende symptomer været beskrevet som karakteristiske for børn med bipolar sygdom: irritabilitet og emotionel labilitet, forværring af adfærdsproblemer, udtalt impulsivitet, hyperaktiv adfærd og søvnproblemer. Hos børn over 9 år har været beskrevet eufori, upassende, grov opførsel og forfølgelsesforestillinger. Endvidere har været beskrevet episoder med koncentrationsproblemer, lav frustrationstærskel, skyldfølelse og depressiv forstemning. Som det fremgår, fremtræder symptom billedet således ofte som en blandingstilstand. Bipolar sygdom med debut før 18-årsalderen har endvidere været fundet ledsaget af relativt hyppig tilstedeværelse af psykotiske symptomer og panikangst. Kun hos børn over 9 år har der været beskrevet adskilte sygdomsepisoder.

Mange af de nævnte symptomer er vanskelige at skelne fra symptomer ved det hyperkinetiske syndrom og forskellige former for adfærdsforstyrrelser. Endvidere optræder disse tilstande ikke sjældent komorbidity til bipolar sygdom

(80, 81). Der kan yderligere være differentialdiagnostiske vanskeligheder, hvis første sygdomsepisode hos en ung er en mani med psykotiske symptomer, især i forhold til skizofreni, ligesom ukarakteristiske bipolare blandingstilstande ofte tages for at være personlighedsforstyrrelser. Ikke sjældent kompliceres billedet desuden af samtidigt alkohol- eller stofmisbrug hos den unge.

Dokumentation for effekt af lithium og antiepileptika til børn og unge

Mange ukontrollerede undersøgelser og observationer tyder på, at lithium, carbamazepin eller valproat kan anvendes til børn og unge med bipolar sygdom (77, 78). Imidlertid foreligger kun ganske få kontrollerede undersøgelser. Der er således kun publiceret én placebokontrolleret undersøgelse af effekten af lithium ved behandling af bipolar sygdom hos unge (82). Denne undersøgelse omfattede unge med bipolar sygdom i forskellige faser og samtidigt stofmisbrug. Efter 6 ugers forløb havde gruppen, der modtog lithiumbehandling bedre global funktion end gruppen, som fik placebo. I en anden amerikansk undersøgelse (83) blev ambulante maniske patienter mellem 8 og 18 år randomiseret til 6 ugers åben behandling med enten lithium, valproat eller carbamazepin. For både lithium og valproat fandtes effekten at være den samme som beskrevet hos voksne med responsrater på 40-50% afhængigt af valg af effekt mål, hvorimod kun 30-40% af de carbamazepinbehandlede responderede. Forskellen var imidlertid ikke statistisk signifikant. Efter de første 6 ugers behandling, fortsattes basisbehandlingen i op til 24 uger. Hos de patienter, som havde responderet i løbet af de første 6 uger, sås også respons efter 24 uger, og blandt de patienter, som ikke responderede akut, var der opnået respons hos ca. $\frac{2}{3}$ efter 24 uger. Kun ca. $\frac{1}{3}$ af patienterne kunne imidlertid klare sig med basisbehandlingen alene (83). Der er flere igangværende kontrollerede undersøgelser af den eventuelle profylaktiske effekt af lithium og valproat hos børn og unge med bipolar sygdom (84).

Hvad angår effekten af antipsykotika ved bipolar sygdom hos børn og unge, er der ingen kontrollerede undersøgelser. Imidlertid tyder flere ukontrollerede undersøgelser på effekt af såvel risperidon som olanzapin ved mani, i det mindste som tillæg til behandling med lithium eller antiepileptika (78).

Selvom nogle undersøgelser fra voksne tyder på, at antiepileptika kan være at foretrække frem for lithium i tilfælde karakteriseret af hyppige sygdomsepisoder (rapid cycling), er det endnu ganske usikkert om dette eventuelt også skulle gælde for unge med bipolar sygdom. Ligeledes er det, på grund af de få eksisterende undersøgelser, fortsat uklart, i hvilket omfang komorbiditet, herunder tilstedeværelse af det hyperkinetiske syndrom, prædikterer en given effekt af en given behandling.

Gennemførelse af behandling med lithium og antiepileptika hos børn og unge

Indikationerne for behandling af børn og unge

Indikationerne for behandling af børn og unge med lithium eller antiepileptika er de samme som hos voksne (se afsnit 3,

4, 5 og 12), herunder indikationen for at iværksætte en profylaktisk behandling. Som følge af fraværet af kontrollerede langtidsundersøgelser er det derimod fortsat uklart, hvor lang tid en iværksat profylaktisk behandling ideelt skal fortsættes. I en 18-måneders opfølgning af unge behandlet med lithium blev der imidlertid beskrevet en relativ høj tilbagefaldsrisiko hos patienter, som på eget initiativ ophørte med lithiumbehandling.

Forholdsregler og dosering

Forprøver og sikkerhedsforanstaltninger ved behandling med lithium eller antiepileptika er stort set de samme hos børn og unge som hos voksne (se afsnit 3, 4 og 5). Det samme gælder den løbende monitorering. Doseringen af antiepileptika hos børn og unge bør følge kropsvægten med vedligeholdelsesdoser på 20 mg/kg/døgn og 10-20 mg/kg/døgn for henholdsvis valproat og carbamazepin, med gradvis dosisoptrapning. Lithium kan principielt doseres som hos voksne, idet den gennemsnitlige serumkoncentration af lithium alene afhænger af den glomerulære filtration, som almindeligvis er fuldt udviklet ved 1-årsalderen. Alligevel tilrådes almindeligvis en mere forsigtig initial dosering end hos voksne, afhængig af vægten. Lithium har en lidt kortere halveringstid hos børn og unge end hos voksne (85), men det skyldes det mindre fordelingsvolumen. Hvad angår de optimale serumkoncentrationer af lithium og valproat, tyder eksisterende undersøgelser på, at de for voksne anbefalede intervaller indtil videre også kan anvendes til børn og unge (84).

Som hos voksne kan det ofte være nødvendigt at supplere behandlingen med antipsykotika eller antidepressiva. Kombinationen af lithium og valproat synes at være veltolereret (84).

Supplerende ikke-medicinsk behandling

Som til voksne anbefales til børn og unge supplerende nødvendig psykosocial støtte, eventuelle psykoterapeutiske tiltag samt psykoedukation af såvel den unge patient som dennes familie. Problemet med manglende kompliance kan være særlig stort hos unge, og det er en yderligere grund til at sikre sig familiens accept af og støtte til den medikamentelle behandling.

11. STEMNINGSSTABILISERENDE BEHANDLING AF ÆLDRE

Generelle betragtninger

Farmakologisk behandling af psykiatiske lidelser hos ældre er mere kompliceret end behandlingen af yngre personer og ofte forbundet med flere uønskede virkninger. Dertil kommer en øget risiko for potentielle interaktioner på grund af ældres større forbrug af forskellige lægemidler. Typisk betegnes personer over 65 år som ældre, men alderen er kun en arbitrær grænse.

En række generelle forhold må tages i betragtning ved farmakologisk og herunder stemningsstabiliserende behandling af ældre. Den generelt nedsatte metabolisme, det ændrede fordelingsvolumen og den øgede følsomhed for især bivirkninger bør ledsages af en mere forsigtig begyn-

delsesdosering og en langsommere dosisstigning. Generelt bør der anvendes tættere serummonitorering af lægemidlet, og puls og blodtryk bør kontrolleres. I tilfælde af bivirkninger eller ukarakteristiske symptomer kan en midlertidig afbrydelse af den farmakologiske behandling være en af de mest effektive metoder til at vurdere, om der foreligger en bivirkning og/eller en potentiel interaktion. Som helhed forudsætter stemningsstabiliserende behandling hos ældre et godt klinisk kendskab til det gerontopsykiatriske område og en fornøden farmakologisk ekspertise. Det er imidlertid vigtigt at understrege, at alderen ingenlunde bør være en hindring for behandlingens gennemførelse, hvis indikationen ellers er korrekt.

Forud for iværksættelse af en eventuel stemningsstabiliserende behandling bør der foreligge en grundig anamnese, en omhyggelig undersøgelse af den fysiske helbredtstand og relevante laboratoriemæssige undersøgelser. Som hovedregel bør der tages ekg, i det mindste ved behandling med lithium eller carbamazepin. Endvidere skal farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner med anden medicin, herunder håndkøbsmedicin og naturmedicin, nøje overvejes og foregribes.

Antipsykotika og antidepressiva med antihypertensive og antikolinerge bivirkninger bør undgås. Det samme gælder brugen af antikolinergika mod antipsykotikaudløste ekstrapyramidale bivirkninger. Der henvises til Klaringsrapporten om antipsykotika (1). Benzodiazepiner bør doseres med forsigtighed og langtidsvirkende benzodiazepiner med risiko for akkumulation bør sædvanligvis undgås.

Lithiumbehandling hos ældre

Dosering

Lithium kan anvendes på samme indikationer hos ældre som hos yngre og følger de samme retningslinjer som hos yngre (se afsnit 3), men kræver dog øget klinisk opmærksomhed (se ovenfor). Idet udskillelsen af lithium følger den renale glomerulære filtrationsrate, som er nedsat hos ældre, er halveringstiden af lithium ofte øget til 36-48 timer hos ældre (mod ca. 24 timer hos yngre). Det betyder, at doseringen alt andet lige ofte kun skal være den halve af den dosering, der vælges hos yngre. Den øgede halveringstid betyder også, at tiden, der går, før steady state er indtrådt, kan være helt op til ti døgn. Yderligere er ældre ofte mere følsomme for lithiums bivirkninger, herunder de kognitive bivirkninger, ligesom forgiftningssymptomer ofte ses ved et lavere serumlithium end hos yngre. Det betyder, at serumlithium hos ældre almindeligvis bør ligge lidt lavere end hos yngre og således sjældent over 0,6 mmol/l.

Lithiumforgiftning hos ældre

Hos ældre i lithiumbehandling skal man især være opmærksom på en eventuel langsom og gradvist indsættende lithiumforgiftning. Trods konstant dosering kan en forgiftning udvikles på grund af en med alderen faldende nyrefunktion og på grund af ældres ofte reducerede væskeindtagelse. Symptomer som øget tørst, polydipsi, håndrysten, kvalme og diarré er alvorlige advarselstegn, som i sig selv kan lede til yderlige dehydrering i en ond cirkel. Samtidig behandling

med lithium og antidiuretika hos ældre kræver særdeles skærpet opmærksomhed og under alle omstændigheder råd om rigelig væskeindtagelse og hyppigere laboratoriekontrol, herunder især af serumelektrolytter.

Stemmingsstabiliserende behandling med carbamazepin og valproat hos ældre

Til ældre er valproat generelt at foretrække frem for carbamazepin på grund af færre bivirkninger. Det er især risikoen for sedation og svimmelhed samt kardiale bivirkninger, der begrænser carbamazepins anvendelse hos ældre. Den øgede risiko for interaktioner mellem carbamazepin og andre lægemidler spiller også en rolle (se afsnit 5).

Antiepileptika bør ikke anvendes til ældre på indikationen aggression. Se Klaringsrapporten om antipsykotika (1).

12. SAMMENFATTENDE BEHANDLINGSPRINCIPPER VED BIPOLAR SYGDOM

Generelle betragtninger

Af behandlingsmæssige grunde er det vigtigt at skelne mellem *primære* sygdomsepisoder, som er led i den bipolare sygdom, og *sekundære* tilfælde, som er opstået i relation til fx neurologiske sygdomme eller misbrug (se afsnit 2). Når behandlingen tilrettelægges, er det ligeledes vigtigt at tage højde for forskellige former for komorbiditet som fx misbrug.

Selvom behandlingen af bipolar sygdom kan og bør opdeles i behandlingen af den enkelte episode og den forebyggende behandling af nye episoder, er det i tilrettelæggelsen af den konkrete behandling helt afgørende at se den enkelte sygdomsepisode som en fase i en potentielt livslang sygdom. Nedenfor vil de generelle principper for behandlingen af de forskellige sygdomsfasen i den bipolare sygdom kort blive gennemgået. For den mere detaljerede gennemgang af de enkelte lægemidler, herunder dokumentation, dosering, monitorering med videre henvises til de forrige afsnit. Kun den medikamentelle behandling vil blive omtalt, selvom forskellige former for psykoterapi, miljøterapi og psykoedukation ofte er af stor betydning, ikke mindst for at sikre kompliance.

En præcis diagnostik er selvsagt forudsætningen for etableringen af en passende medikamentel behandling. Af afgørende betydning er ligeledes, at der etableres en behandlingsalliance mellem behandler og patient baseret på bl.a. tydelig kommunikation, åbenhed og information om behandlingens art, dens fordele og dens ulemper. Ydermere bør systematik i behandlingen og ikke mindst i opfølgningen af dens virkninger og bivirkninger selvsagt tilstræbes, både hvad angår korttids- og langtidsbehandlingen. Vigtigheden af at arbejde eksplicit på at fastholde patienterne i behandling understreges bl.a. af, at ca. 40% af patienter, som påbegynder en forebyggende behandling, ophører med behandlingen på eget initiativ, inden der er gået to år (19).

Behandling af mani

Standardbehandling

Den almindelige manibehandling herhjemme har i en årrække bestået af et typisk antipsykotikum i relativ høj dosering, ofte kombineret med clonazepam (86). Den største

ulempe ved denne behandling er de neurologiske bivirkninger, som kan bevirke svigtende kompliance på langt sigt. I løbet af de senere år har lithium imidlertid fået en renæssance, ligesom også den akutte behandling med især valproat er ved at vinde indpas, i det mindste ved de patienter, som i en vis udstrækning er i stand til at samarbejde om behandlingen.

Bortset fra ECT (og måske clozapin) virker ingen behandling i monoterapi på mere end højst 60% af de maniske patienter. Præparatskift og kombinationsbehandling er således snarere reglen end undtagelsen. Det er vigtigt at være opmærksom på, at alle traditionelle antipsykotika givet i større døgn-doser, end hvad der svarer til mere end 5-10 mg haloperidol, almindeligvis fremkalder neurologiske bivirkninger, hvoraf især hypokinesien fejlagtigt kan forlede behandleren (og plejepersonalet) til at tro, at der er antimanisk effekt, selvom der måske i det konkrete tilfælde ikke er det.

Koopererende patienter, som ikke er i profylaktisk behandling

Her står valget især mellem lithium, valproat eller antipsykotikum (5). Vælges behandling med lithium (eller valproat) er grunden til en profylaktisk behandling samtidig lagt. Ved manisk blandingstilstand er især valproat eller et atypisk antipsykotikum (se nedenfor) velegnet. Behandlingen suppleres som regel med et benzodiazepin, som bedrer søvn og mindsker agitation (87). Ved svær motorisk hyperaktivitet og i nogen udstrækning ved optræden af massive psykotiske symptomer foretrækkes af og til behandling med antipsykotikum, eventuelt som forbigående supplement til en behandling med lithium eller antiepileptikum (5). Man skal imidlertid ikke glemme, at lithium eller antiepileptikum suppleret med benzodiazepin ofte kan være tilstrækkeligt selv ved de psykotiske manier.

I de tilfælde, hvor en efterfølgende profylaktisk behandling ikke er tilstræbt, fx ved manglende indikation eller ved udsigt til manglende compliance, kan primær behandling med antipsykotika overvejes, idet brat diskontinuering af i det mindste lithium formentlig kan udløse nye sygdomsepisoder (88).

Man vil almindeligvis sige, at den behandling, som har bragt de maniske symptomer under kontrol, almindeligvis bør fortsættes i mindst ca. tre måneder herefter.

Ikke-koopererende patienter

Ved svigtende compliance, strækkende sig fra modvilje mod blodprøvetagning til modvilje mod behandling, må behandlingen ofte indledes med et antipsykotikum, som om nødvendigt for visse præparaters vedkommende kan gives som injektion. Man bør her generelt afholde sig fra at bruge højdosisantipsykotika som levomepromazin på grund af den blodtryksnedsættende virkning. Når tilstanden tillader det, kan man i disse tilfælde indlede behandling med stemningsstabiliserende medicin, såfremt en profylaktisk behandling er indiceret.

Patienter, som allerede er i profylaktisk behandling

Patienter, som allerede er i profylaktisk behandling med stemningsstabiliserende medicin, fx lithium, men som er re-

cidiveret trods dette, kan ikke sjældent behandles ambulant, idet manien ofte er relativ mild. Her øges dosis af det primære profylaktikum. Samtidig suppleres eventuelt med et benzodiazepin (fx clonazepam) til natten og eventuelt med en beskeden dosis atypisk antipsykotikum. Viser dette sig utilstrækkeligt, eller forekommer recidivet så svært, at man må konstatere, at den primære profylakse er helt utilstrækkelig, kan behandlingen med fordel suppleres med et andet profylaktikum. En eventuel igangværende behandling med antidepressiva seponeres almindeligvis og genoptages kun efter nøje overvejelse, og kun hvis patienten samtidig er i behandling med lithium eller antiepileptika.

Typiske versus atypiske antipsykotika til mani

I løbet af de senere år er flere af de atypiske antipsykotika, som især udmærker sig ved deres ringe tilbøjelighed til at fremkalde neurologiske symptomer, undersøgt for antimanisk effekt (6, 7). Dokumentationen er mest omfattende for olanzapin, hvor startdosis er 10-15 mg. Der er også nogen dokumentation for den antimaniske effekt af risperidon, men døgn doser på over 6 mg kan give anledning til ikke ubetydelige neurologiske bivirkninger. Ziprasidon har også dokumenterede antimaniske egenskaber. De forskellige undersøgelser tyder på, at de atypiske antipsykotika, i modsætning til hvad man almindeligvis antager om de typiske antipsykotika, ikke forværrer depressive symptomer. Det kunne give de atypiske antipsykotika en plads i behandlingen af blandingstilstande. Om de, hvad antimanisk effekt angår, adskiller sig indbyrdes og fra de typiske antipsykotika, er imidlertid uafklaret, med undtagelse af clozapin. Dette atypiske antipsykotikum bør altid have i tankerne, hvis andre behandlinger svigter (89), eventuelt som et forbigående supplement til anden behandling. På grund af risikoen for blod dyskrasier er clozapin imidlertid aldrig et førstvalgspræparat.

Idet de typiske antipsykotika er forbundet med betydende neurologiske bivirkninger og formentlig med en risiko for at forværre eventuelle depressive symptomer, kan anvendelse heraf føre til svigtende kompliance ved fremtidige sygdoms-episoder. Der er derfor i dag god grund til at anvende de atypiske antipsykotika frem for de typiske antipsykotika ved mani.

ECT ved mani

Ved behandlingsrefraktære manier er ECT den ultimative behandling, især hvis der er risiko for et *akut delir*, præget af massiv bevidsthedsplumring og hyperaktivitet, som ubehandlet kan medføre hypertermi og kredsløbsmæssigt kollaps (90).

Behandling af bipolar depression

Af behandlingsmæssige grunde er det som tidligere nævnt vigtigt at identificere de bipolare depressioner (se afsnit 2). Det er især risikoen for forværring af sygdomsforløbet på kort og langt sigt ved brug af antidepressiva, man skal være opmærksom på (4). Trods det yderst begrænsede antal kontrollerede undersøgelser af behandling af bipolar depression (91), skal nogle overordnede principper for behandlingen kort gennemgås nedenfor.

Hvis en bipolar patient udvikler en mild-moderat depression under en allerede institueret profylakse med lithium (gennembrudsdepression), bør det første behandlingsskridt være en midlertidig øgning af lithiumdosis (91). Det næste skridt kan være at supplere med lamotrigin eller et antidepressivum. Man vil i sidstnævnte tilfælde i dag almindeligvis foretrække SSRI frem for TCA, idet førstnævnte formodes af være forbundet med en mindre risiko end sidstnævnte for udløsning af mani ved bipolar sygdom (4). Ved en svær gennembrudsdepression bør behandling med antidepressiva overvejes tidligt i forløbet. Her kan også ECT være velbegrunderet.

Hvis patienten er i en forebyggende behandling med valproat eller carbamazepin kan supplerende behandling med lithium eller lamotrigin – under hensyntagen til mulig farmakinetisk interaktion ved sidstnævnte (se afsnit 7) – forsøges, før der eventuelt suppleres med et antidepressivum.

Ved samtidigt optrædende psykotiske symptomer kan behandlingen suppleres med et antipsykotikum, hvor et atypisk antipsykotikum almindeligvis må foretrækkes frem for et typisk.

Hvis en bipolar patient, som ikke er i forebyggende behandling, udvikler en depression, bør primær behandling med lithium eller lamotrigin overvejes. Hvis behandlingen ønskes indledt med antidepressiva, bør stemningsstabiliserende, forebyggende behandling med lithium eller antiepileptikum påbegyndes samtidig, dels for at mindske risikoen for omslag til mani, dels fordi en forebyggende behandling med stemningsstabiliserende medicin som regel er indiceret, når en bipolar tilstand, som i sig selv indebærer mindst to sygdomsepisoder, foreligger.

Hvis supplerende behandling med et antidepressivum iværksættes ved bipolar depression, anbefales ofte at ophøre med det givne antidepressivum efter et kortere tidsrum end ved behandling af en unipolar depression (2), selvom der ikke foreligger nogen sikker dokumentation herfor. Behandlingen med antidepressiva bør seponeres ved begyndende maniske symptomer.

Forebyggende behandling af bipolar sygdom

Indikation og behandlingsvarighed

Det er rimeligt at anbefale en forebyggende medicinsk behandling ved bipolar sygdom, når der optræder *mindst to episoder inden for en periode på fem år*. Man kan dog i visse tilfælde overveje forebyggende behandling allerede efter første sygdomsepisode, hvis denne er en mani. Det gælder, hvis manien har været særlig alvorlig, eller hvis patienten står over for afgørende sociale begivenheder såsom afslutning af uddannelse. Den forebyggende behandling bør vare 5-10 år, eventuelt kortere tid, hvis behandlingen påbegyndes hos en patient i ung alder på et tidligt stadium i sygdomsforløbet, og længere tid, hvis sygdommen har varet længe med flere adskilte sygdomsepisoder i forløbet. Når den forebyggende behandling eventuelt forsøgsvis afsluttes, er der igen risiko for affektive sygdomsepisoder. Opstår de, bør den forebyggende behandling genoptages og fortsættes i mange år, muligvis resten af patientens liv. Når en forebyggende behandling seponeres, bør dette foregå med langsom udtrap-

ning af medicinen for at undgå en seponeringsprovokeret ny episode (88). Det er derfor vigtigt at sikre sig en vis grad af kompliance fra patientens side inden påbegyndelse af behandlingen, ligesom det er vigtigt at instruere patienten om risikoen ved pludseligt ophør.

Præparatvalg

Ved indikation for forebyggende medicinsk behandling er lithium fortsat førstevalgspræparat. Selvom lithium måske ikke virker på helt så mange patienter, som man tidligere havde forestillet sig, har det fortsat en bedre dokumenteret forebyggende virkning end de forskellige antiepileptika. Det er vigtigt at huske på, at der ofte kan gå helt op mod 1-2 år, før en lithiumprofylakse er optimal. Hvis lithium ikke virker tilstrækkeligt, hvis der optræder svære bivirkninger, hvis patienten af forskellige grunde ikke ønsker at påbegynde eller fortsætte med lithium, eller hvis det skønnes, at patienten ikke er i stand til at samarbejde om blodprøvetagning og forholdsregler ved behandlingen, bør behandling med carbamazepin, valproat eller lamotrigin overvejes. Blandt disse er dokumentationen for forebyggende effekt bedst for carbamazepin, men på den anden side har dette præparat også flest bivirkninger.

En del patienter har formentlig behov for samtidig behandling med mere end et stemningsstabiliserende præparat, selvom dokumentationen for at anvende sådanne kombinationer er sparsom. Flere undersøgelser har vist, at overordentligt mange bipolare patienter modtager sådanne kombinationsbehandlinger.

Mange bipolare patienter modtager langtidsbehandling med typiske antipsykotika, selvom den forebyggende virkning heraf er usikker (92).

Selvom typiske antipsykotika eventuelt er i stand til at hindre fremkomst af svære manier, synes tilbøjeligheden til at udvikle nye depressioner derimod at kunne øges under behandling med disse præparater. Der er også undersøgelser, der peger på, at bipolare patienter synes at have en større risiko for at udvikle tardive dyskinesier på antipsykotisk behandling end skizofrene patienter (93). På baggrund af dette bør typiske antipsykotika kun undtagelsesvis anvendes i langtidsbehandling. Det er endnu uklart, hvilken plads de atypiske antipsykotika kunne have i langtidsbehandling af bipolar sygdom.

Behandling af bipolar sygdom som ekspertfunktion?

Selvom behandlingen af bipolar sygdom som hovedregel varetages af den hospitals- og distriktsbaserede almenpsykiatri eller af praktiserende speciallæger i psykiatri, er der ofte behov for en ekspertviden. Det gælder fx hvis patienter ikke responderer på eller ikke tåler de almindelige behandlinger i forbindelse med såvel korttidsbehandling som langtidsbehandling. Det gælder også spørgsmål vedrørende arvelighed, problemer i forbindelse med svangerskab, amning og adoption, tidspunktet for en eventuel afslutning af den forebyggende behandling, problemer i relation til arbejde og karriere og pensions- og forsikringsspørgsmål.

Tilvejebringelse af den nødvendige ekspertviden, herunder en konstant ajourføring med de nyeste behandlingsprin-

cipper kan sikres gennem oprettelse af en egentlig ekspertfunktion, fx forankret i specialklinikker (94).

13. RESUMÉ

Der findes ikke en almen anerkendt definition af, hvad et *stemningsstabiliserende lægemiddel* er. Når betegnelsen stemningsstabiliserende lægemidler anvendes i denne rapport, refererer den til lithium og til antiepileptika for så vidt angår de psykotrope egenskaber ved sidstnævnte.

Fra 1960'erne og frem til i begyndelsen af 1980'erne har *lithium* spillet den helt dominerende rolle i den episodeforebyggende behandling af *bipolar affektiv sindslidelse* (i rapporten omtalt som *bipolar sygdom*). Siden da er *carbamazepin* og efterhånden også *valproat* i stigende omfang blevet anvendt ved sygdommen. Anvendelsen af disse to antiepileptika har været begrundet i et ønske om at udvikle alternativer til lithium, idet en del patienter ikke har den ønskede virkning af lithium, og idet en del patienter har bivirkninger af lithium, hvilket er en hyppig årsag til manglende compliance ved denne behandling. Carbamazepin og valproat er imidlertid heller ikke ideelle lægemidler. Op gennem 1990'erne har der derfor været en fortsat interesse i at introducere og afprøve nyere antiepileptika i behandlingen af den bipolare sygdom. Blandt disse nyere antiepileptika koncentrerer rapporten sig om *lamotrigin*, *gabapentin* og *topiramet*. Herudover er det lidt ældre *oxcarbazepin* omtalt. Rapporten fokuserer på de kliniske aspekter af de stemningsstabiliserende lægemidler, herunder indikation, dokumentation for effekt, bivirkninger og praktisk anvendelse. Forskellige former for psykoterapi, miljøterapi og psykoekudation, som ofte er af stor betydning, ikke mindst for at sikre compliance, er ikke omtalt i rapporten.

Den antimaniske effekt af *lithium* er veldokumenteret. Psykotiske symptomer som led i en mani svinder også ofte på behandlingen. Ved den akutte behandling af sværere maniske tilfælde har lithium imidlertid en begrænset plads, idet den antimaniske virkning først indtræder efter 1-2 uger, og idet behandlingen som bekendt forudsætter et vist samarbejde fra patienten om blodprøvetagning. Serum-lithium (målt ved steady state, 12 timer efter sidste dosis) bør ligge relativt højt (0,8-1,2 mmol/l) ved behandling af mani. Lithium har også en vis virkning ved bipolar depression (depression som led i bipolar sygdom). I behandlingen af unipolare depressioner anvendes lithium efterhånden især til potentisering af effekten af en tidligere iværksat behandling med antidepressiva. I forebyggelsen af nye sygdomsepisoder er lithium på grund af sin dokumenterede effekt fortsat førstevalgspræparat. Det optimale serumlithium ved forebyggende behandling er meget individuelt, men anses almindeligvis for at ligge fra 0,5 mmol/l til 0,8 mmol/l.

I den akutte behandling er bivirkningerne ved lithium relativt få og beskedne, mens der under langtidsbehandling relativt hyppigt ses dosisafhængige bivirkninger (vægtøgning, håndtremor, tørst og polyuri, diaré og hukommelsesproblemer). Hertil kommer sjældnere bivirkninger som psoriasis og hypothyroidisme. Nogle patienter udvikler en (nefrogen) diabetes insipidus, som oftest er helt eller delvis reversibel. En påvirket glomerulusfunktion forekommer i sjældne

tilfælde efter mange års behandling med lithium. Symptomer og risikofaktorer for udvikling af lithiumforgiftning er detaljeret omtalt i afsnit 3, herunder vigtigheden af grundigt at informere patienten herom. Samtidig behandling med diuretika eller non-steroide antireumatika kan øge serumlithium.

Valproat er ligeledes effektivt ved mani, og effekten indtræder ofte inden for de første døgn. Yderligere synes den antimaniske effekt af valproat at være lige så god ved de maniske blandingstilstande (manisk episode med et varierende antal depressive symptomer) som ved de klassiske manier, i modsætning til, hvad der gælder for lithium. Serumvalproat bør almindeligvis være mindst 350 µmol/l, hvilket ofte opnås ved en initial døgndosis på 20 mg/kg. Der er ingen sikker effekt af valproat ved bipolar depression. Selvom valproat anses for at have en forebyggende virkning over for nye sygdomsepisoder, er dokumentationen herfor langt fra så omfattende som for lithiums vedkommende og kommer især fra ukontrollerede undersøgelser.

Valproat er relativt veltolereret. De almindeligste bivirkninger er dosisafhængig tremor og gastrointestinale symptomer, især kvalme. I langtidsbehandlingen er endvidere vægtstigning hyppigt forekommende. Lejlighedsvist ses dosisafhængig benign trombocytopeni. I ekstremt sjældne tilfælde kan der optræde idiosynkratisk irreversibel hepatitis. Dette synes dog kun at være en risiko hos børn under ti år i samtidig behandling med flere antiepileptika. Der kan ses en forbigående benign transaminasestigning, som ikke prædikerer udvikling af svær leverpåvirkning. Det er vigtigt at informere patient og pårørende om symptomerne ved trombocytopeni og leverpåvirkning. Modsat lithium har valproat et relativt bredt terapeutisk indeks. Først i doser omkring ti gange den terapeutiske dosis indtræder bevidstløshed.

For *carbamazepin*s vedkommende er dokumentationen for den antimaniske effekt ikke så overbevisende som for lithiums og valproats vedkommende; doseringsintervallet er her mellem 600 og 1.200 mg. Derimod er carbamazepin, næst efter lithium, det hidtil bedst undersøgte og dokumenterede lægemiddel, hvad angår forebyggende effekt ved bipolar sygdom. I den bedste af de publicerede undersøgelser er carbamazepin dog fundet mindre effektivt end lithium ved de typiske tilfælde karakteriseret af depressioner og manier. Ved tilfælde karakteriseret af depressioner og hypomanier samt ved mere atypiske tilfælde var carbamazepin mindst lige så effektivt som lithium. Hvad angår anvendelsen af carbamazepin til bipolar depression er der en beskedent dokumentation for effekt.

Carbamazepin har en række bivirkninger, som hovedsageligt er dosisrelaterede. Blandt de dosisrelaterede bivirkninger er træthed, svimmelhed og kvalme de hyppigste. Endvidere forekommer koncentrationsbesvær, dobbeltsyn og ataksi, især hos ældre. Ret hyppigt ses hyponatriæmi, som må mistænkes ved tegn på ødemer og vægtstigning. Carbamazepin kan endvidere give anledning til overledningsforstyrrelser, som fortrinsvis ses hos ældre og ved eksisterende hjertesygdom. I meget sjældne tilfælde (mindre end 10 per 1 million behandlede) optræder aplastisk anæmi eller agranulocytose. Derimod optræder varierende grader af leukopeni ikke sjældent, men er almindeligvis uden klinisk

betydning. I en del tilfælde ses forbigående stigning af leverenzymerne og i meget sjældne tilfælde alvorlig leverbeskadigelse. Benigne forbigående hududslæt ses hos op mod nogle få procent, og meget sjældent optræder livsfarlige hudkomplikationer. Carbamazepin bevirker gennem sin påvirkning af leverenzymerne nedsat koncentration af en række farmaka.

Oxcarbazepin anvendes inden for psykiatrien på de samme indikationer som carbamazepin, selvom der kun foreligger en yderst begrænset dokumentation. Baggrunden herfor er, at oxcarbazepin har en gunstigere bivirkningsprofil end carbamazepin. Det gælder særligt forekomsten af sedation, alvorlige allergiske reaktioner, knoglemarvspåvirkning og leverpåvirkning.

Lamotrigin er som det eneste antiepileptikum fundet mere effektivt end placebo i behandling af bipolar depression i en regelret parallelgruppeundersøgelse. Flere undersøgelser peger på, at lamotrigin virker forebyggende ved bipolar sygdom. Anvendelsen til mani begrænses af kravet om langsom dosisstigning. Lamotrigin er generelt veltolereret og giver ikke anledning til vægtstigning. Varierende grader af hududslæt forekommer dog hos op mod 10%. I meget sjældne tilfælde (mindre end 1 per 2.000 behandlede) ses Stevens Johnson-syndrom. Det er vigtigt at instruere patienten om risikoen for hududslæt, idet sikre tilfælde almindeligvis bør føre til seponering. Med henblik på at minimere risikoen for hududslæt, øges dosis af lamotrigin langsomt. Samtidig behandling med valproat øger serumkoncentrationen af lamotrigin, hvilket kan medføre en øget risiko for hududslæt, hvis ikke lamotrigindoseringen justeres.

For *topiramate*, som heller ikke giver vægtstigning (snarere det modsatte), er der hidtil kun publiceret ukontrollerede undersøgelser, som dog peger på et muligt stemningsstabiliserende potentiale. Flere mindre, ukontrollerede korttidsstudier har peget på en vis stemningsstabiliserende virkning af gabapentin som tillægsbehandling til lithium eller andre antiepileptika, men den hidtil eneste kontrollerede undersøgelse (ved mani) var negativ.

Ved siden af den bipolare sygdom finder de stemningsstabiliserende lægemidler anvendelse ved visse andre psykiatriske tilstande, om end kun i et begrænset omfang. Dette er i rapporten kort omtalt under hvert lægemiddel.

Kvinder med bipolar sygdom bør som hovedregel ophøre med lithium ved påtænkt (om muligt med langsom udtrækning) eller konstateret graviditet, men dog helt afhængigt af en individuel risikovurdering. Carbamazepin og valproat anses derimod som kontraindiceret under graviditet. De nærmere forhold angående graviditet og amning er beskrevet i afsnit 9.

Vedrørende anvendelse af stemningsstabiliserende medicin til børn og unge, er der kun udført meget få undersøgelser, og langt de fleste heraf er ukontrollerede. Erfaringer fra voksne angående behandling med lithium eller antiepileptika (såvel vedrørende effekt som vedrørende bivirkninger) antages dog i nogen udstrækning at kunne appliceres på børn og unge. Dette er uddybet i afsnit 10.

Anvendelse af stemningsstabiliserende behandling hos ældre følger de samme retningslinjer som hos yngre, men

kræver dog øget klinisk opmærksomhed over for bivirkninger og interaktioner. De nærmere forholdsregler for behandling af ældre er beskrevet i afsnit 11.

Sammenfattende principper for medikamentel behandling af bipolar sygdom er beskrevet i afsnit 12. Af behandlingsmæssige grunde er det vigtigt at adskille *primære* manier og depressioner (som led i den bipolare sygdom) fra de *sekundære* tilfælde, opstået i relation til fx neurologiske sygdomme eller misbrug. Behandlingen af bipolar sygdom kan og bør opdeles i behandlingen af den enkelte episode og den forebyggende behandling af nye episoder, men i tilrettelæggelsen af den konkrete behandling er det helt afgørende at se den enkelte sygdomsepisode som en fase i en potentielt livslang sygdom.

Ved behandling af akut mani står valget især mellem lithium, valproat og antipsykotikum. Vælges behandling med lithium (eller valproat) er grunden til en profylaktisk behandling samtidig lagt. Ved manisk blandingstilstand er især valproat eller et atypisk antipsykotikum (se nedenfor) velegnet. Behandlingen suppleres som regel med et benzodiazepin, som bedrer søvn og mindsker agitation. Selvom antipsykotika er genstand for en tidligere klaringsrapport og derfor falder uden for denne rapports rammer, nævnes det, at flere af de nyere antipsykotika (*olanzapin*, *risperidon* og *ziprasidon*) har en dokumenteret antimanisk effekt. Det fremhæves, at de bl.a. på grund af deres ringe tilbøjelighed til at fremkalde neurologiske symptomer almindeligvis bør foretrækkes frem for de typiske antipsykotika ved mani. Det fremhæves også, at *clozapin* kan anvendes til mani, hvis andre behandlinger ikke virker, og at det samme gælder *elektrostimulationsbehandling (ECT)*, især hvis der er risiko for et akut delir.

Hvad angår behandlingen af den bipolare depression, understreges risikoen for forværring af sygdomsforløbet på kort og langt sigt ved brug af antidepressiva. Blandt antidepressiva anses serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) for at være mindst tilbøjelige til at forværre sygdomsforløbet. Det antidepressive potentiale af lithium og lamotrigin fremhæves, ligesom det generelt anbefales at etablere behandling med lithium eller antiepileptikum forud for (eller i det mindste samtidigt med) eventuel behandling med antidepressiva.

Det kan anbefales, at indlede en forebyggende medicinsk behandling ved bipolar sygdom, når der optræder *mindst to sygdomsepisoder inden for en periode på fem år*. Man kan dog i visse tilfælde overveje forebyggende behandling allerede efter første sygdomsepisode, hvis denne er en mani. Den forebyggende behandling bør vare 5-10 år, eventuelt kortere tid, hvis behandlingen påbegyndes hos en patient i ung alder på et tidligt stadium i sygdomsforløbet, og længere tid, hvis sygdommen har varet længe med flere adskilte sygdomsepisoder i forløbet. Selvom lithium fortsat er førstevalg-spræparat, kan det af forskellige grunde af og til være relevant i stedet at vælge et antiepileptikum, ligesom en kombinationsbehandling ofte bliver nødvendig. Hvis en forebyggende behandling seponeres, bør dette foregå med langsom udtrapning af medicinen for at undgå en seponeringsprovokeret ny episode. Vigtigheden af at arbejde eksplicit på at fastholde patienterne i behandling understreges, idet det

viser sig, at ca. 40% af patienter, som påbegynder en forebyggende behandling, ophører med behandlingen på eget initiativ, inden der er gået to år.

Afslutningsvis argumenteres for, at behandlingen af bipolar sygdom kan kvalificeres gennem oprettelse af en egentlig ekspertfunktion.

14. LITTERATUR

- Glenthoj B, Gerlach J, Licht RW, Gullmann N, Sylvester OS. Behandling med antipsykotika. Vejledende retningslinier ved Dansk Psykiatrisk Selskab. *Ugeskr Læger* 1998; 160: suppl 5.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Washington, DC: The American Psychiatric Association, 1994.
- Bowden CL. Role of newer medications for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1996; 16 (suppl 1): 48-55S.
- Vestergaard P, Licht RW. Behandling af bipolar depression med antidepressiva – et dilemma. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 3316-8.
- Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 387-97.
- Licht RW. Typical and atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 115-9.
- Frye MA, Licht RW. The emerging role of atypical antipsychotics in bipolar disorder: a third generation of mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* (in press).
- European College of Neuropsychopharmacology. ECNP Consensus Meeting March 2000 Nice: guidelines for investigating efficacy in bipolar disorder. European College of Neuropsychopharmacology. *Eur Neuropharmacol* 2001; 11: 79-88.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
- ECT-udvalgets betænkning. København: Dansk Psykiatrisk Selskab, 1996.
- ICD-10. Psykiatriske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Klassifikation og diagnostiske kriterier. København: Munksgaard, 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-44.
- Ewald HL. Genomsctanning ved bipolar affektiv sindslidelse. *Ugeskr Læger* 2001; 163: 4847-50.
- Kessing LV. Course and cognitive outcome in major affective disorder. *Disputats*. København: Lægeforeningens forlag, 2001.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.
- Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427-34.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 1996; 40: 179-90.
- Vestergaard P, Licht RW. Fifty years with lithium treatment in affective disorders: present problems and priorities. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 18-26.
- Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord* 1998; 50: 253-9.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 163-72.
- Berghöfer A, Schestag M, Greil W. Neurologische indikationen von lithium. I: Muller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A, eds. *Die Lithiumtherapie*. Berlin: Springer, 1997: 309-15.
- Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 336-9.
- Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1250-4.
- Hetmar O, Brun C, Clemmesen L, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelsen OJ. Lithium: long-term effects on the kidney – II. Structural changes. *J Psychiatr Res* 1987; 21: 279-88.
- Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 199-206.
- Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 594-602.
- Amdisen A. Lithium neurotoxicity – the reliability of serum lithium measurements. *Hum Psychopharmacol* 1990; 5: 281-5.
- Thomsen K, Schou M. Avoidance of lithium intoxication: advice based on knowledge about the renal lithium clearance under various circumstances. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 83-6.
- Licht RW, Larsen JO, Smith D, Brændgaard H. Effect of chronic lithium treatment with or without haloperidol on number and sizes of neurons in rat neocortex. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 115: 371-4.
- Vestergaard P, Licht RW, Brodersen A, Rasmussen N-A, Christensen H, Arnglim T et al. Comparison of two serum lithium levels for prophylactic treatment of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 310-5.
- Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195-203.
- Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 15-23.
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 15-17S.
- 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; 57: 481-9.
- Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 128-30.
- Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C, Jr., Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-8.
- Verma NP, Haidukewych D. Differential but infrequent alterations of hepatic enzyme levels and thyroid hormone levels by anticonvulsant drugs. *Arch Neurol* 1994; 51: 381-4.
- Fecik SE, Stoner SC, Raphael J, Lindsey C. Recurrent acute pancreatitis associated with valproic acid use for mood stabilization. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 483-4.
- Conca A, Beraus W, Konig P, Waschler R. A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 234-5.
- Dansk Lægemeddel Information A/S. Lægemeddelkataloget 2001. Oslo: Elanders Norge, 2001.
- Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 765-70.
- Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho S-R, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 89-93.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 29-34.
- Stuppaeck CH, Barnas C, Schwitzer J, Fleischhacker WW. Carbamazepine in the prophylaxis of major depression: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 146-50.
- Greist JH. Carbamazepine in affective disorders. I: Modigh K, Robak OH, Vestergaard P, eds. *Anticonvulsants in psychiatry*. Petersfield: Wrightson Biomedical publishing Ltd, 1994: 9-28.
- Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 378-81.
- Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (suppl 1): 2-10.
- Moleman P, Hartong EGTM, Broekman TG, Nolen WA. Lithium and carbamazepine in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 120-1.
- Simhandl C, Meszaros K. The use of carbamazepine in the treatment of schizophrenic and schizoaffective psychoses: a review. *J Psychiatr Neurosci* 1992; 17: 1-14.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 42-50.
- Keck PE, Jr., McElroy SL, Friedman LM. Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 36-41.
- Gandelman MS. Review of carbamazepine-induced hyponatremia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 211-33.
- Hart RG, Easton JD. Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol* 1982; 11: 309-12.
- Shukla S, Godwin CD, Long LE, Miller MG. Lithium-carbamazepine neurotoxicity and risk factors. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1604-6.
- Emrich HM. Experience with oxcarbazepine in acute mania. I: Modigh K,

- Robak OH, Vestergaard P, eds. Anticonvulsant in psychiatry. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1994: 29-36.
57. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 4): S119-123.
 58. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88.
 59. Bowden CL, Mitchell P, Suppes T. Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 4): S113-117.
 60. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841-50.
 61. Walden J, Schaerer L, Schloesser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord* 2000; 2: 336-9.
 62. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.
 63. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985-91.
 64. Schaffer CB, Schaffer LC. Open maintenance treatment of bipolar disorder spectrum patients who responded to gabapentin augmentation in the acute phase of treatment. *J Affect Disord* 1999; 55: 237-40.
 65. Young LT, Robb JC, Hasey GM, MacQueen GM, Patelis SI, Marriott M et al. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 55: 73-7.
 66. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal H. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 136-41.
 67. Ghaemi SN, Goodwin FK. Gabapentin treatment of the non-refractory bipolar spectrum: an open case series. *J Affect Disord* 2001; 65: 167-71.
 68. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000; 2: 249-55.
 69. Grunze HC, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A et al. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 464-8.
 70. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler LL et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1025-33.
 71. Calabrese JR, Keck PE, Jr., McElroy SL, Shelton MD. A pilot study of topiramate as monotherapy in the treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 340-2.
 72. Viguera AC, Cohen LS. The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 339-46.
 73. Schou M. Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf* 1998; 18: 143-52.
 74. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-84.
 75. Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 79-90.
 76. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1661-6.
 77. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1168-76.
 78. Emslie GJ, Mayes TL. Mood disorders in children and adolescents: psychopharmacological treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1082-90.
 79. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 454-63.
 80. Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ, Guille C. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 466-8.
 81. Spencer TJ, Biederman J, Wozniak J, Faraone SV, Wilens TE, Mick E. Parsing pediatric bipolar disorder from its associated comorbidity with the disruptive behavior disorders. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1062-70.
 82. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171-8.
 83. Kowatch RA, Carmody TJ, Suppes T, Hume JH, Kromelis M, Emslie GJ et al. Acute and continuation pharmacological treatment of children and adolescents with bipolar disorders; a summary of two previous studies. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 145-59.
 84. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Calabrese JR. The rationale, design, and progress of two novel maintenance treatment studies in pediatric bipolarity. *Acta Neuropsychiatrica* 2001; 12: 136-8.
 85. Vitiello B, Behar D, Malone R, Delaney MA, Ryan PJ, Simpson GM. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 355-9.
 86. Licht RW, Gouliav G, Vestergaard P, Dybbro J, Lund H, Merinder L. Treatment of manic episodes in Scandinavia: the use of neuroleptic drugs in a clinical routine setting. *J Affect Disord* 1994; 32: 179-85.
 87. Licht RW. Experience with benzodiazepines in the treatment of mania. I: Modigh K, Robak OH, Vestergaard P, eds. Anticonvulsants in psychiatry. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1994: 37-55.
 88. Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 149-52.
 89. Vestergaard P. Clozapin til behandlingsrefraktær mani, bipolar maniodepressiv sygdom og behandlingsrefraktær depression. *Nord J Psychiatry* 1997; 51: 53-5.
 90. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 169-76.
 91. Nolen WA, Bloemkolk D. Treatment of bipolar depression, a review of the literature and a suggestion for an algorithm. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (suppl 1): 11-7.
 92. Gelenberg AJ, Hopkins HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: (suppl 9): 49-52.
 93. Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S. Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 342-6.
 94. Licht RW, Vestergaard P, Rasmussen N-A, Jepsen K, Brodersen A, Hansen PEB. A lithium clinic for bipolar patients: 2-year outcome of the first 148 patients. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 387-90.