

Bipolär sjukdom

hakan.jarbin@regionhalland.se

2024-01

Antidepressiva vid depression switchar sällan till mani?? = mest troligt en felaktig slutsats!!!

Svenska barn 4-17 år gamla som fått antidepressiva insatt mellan 2006-2019 och med depressionsdiagnos (n=24,573) jämfördes med kontrollgrupp med depressionsdiagnos men utan antidepressiva (19,104) och man kollade sedan upp i register efter 12 och 52 veckor för förekomst av diagnos mani/hypomani (F31) eller start av litium/valproat/karbamazepin.

RESULTAT:

Mani/medicin i register inom 12 veckor

Antidep grupp = 0,26%

Kontrollgrupp = 0,20% NS

Prediktorer för switch 12 veckor:

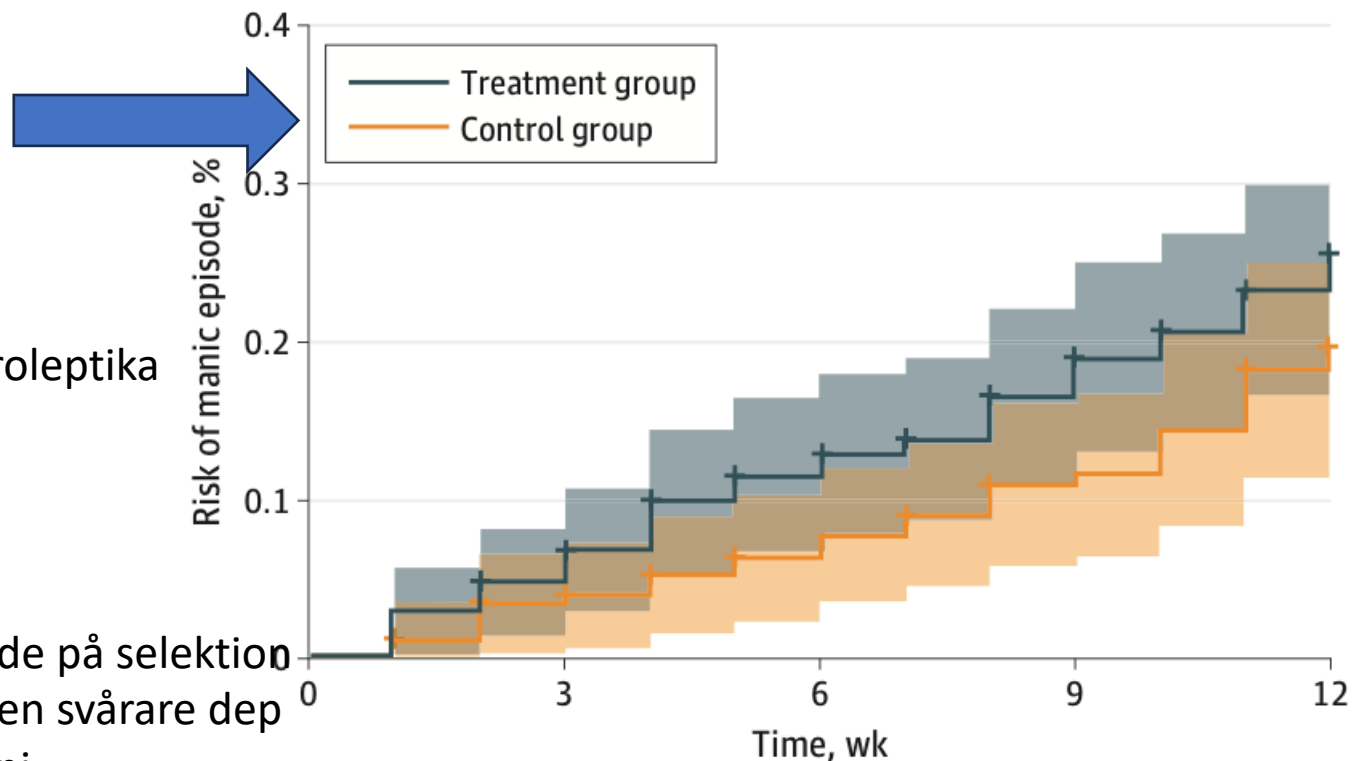
1. Ärftlighet bipolär, 2. inläggning 3. neuroleptika

Mani/medicin i register inom 52 veckor

Antidep grupp = 0,79%

Kontrollgrupp = 0,52%

Riskökning x1,5*, som man tänkte berodde på selektion så att de som startat på läkemedel hade en svårare dep med högre risk för naturlig switch till mani



BUDSKAPET av författarna var att det inte finns risk för switch till mani när man ger antidepressiva till dep – MEN MAN KAN EJ LITA PÅ REGISTER!!

Hälften av unga med bipolär sjukdom har först switchat på antidepressiva!

Journalgenomgång av samtliga ungdomar 10-17 år (n=61) med diagnos bipolär sjukdom inom BUP Halland 2015-2023 med fokus på 1. Antidepressiv behandling före stabiliserare typ Litium, och 2. switch till mani och 3. om switchen skulle finnas i register enligt Virtanens metod.

RESULTAT:

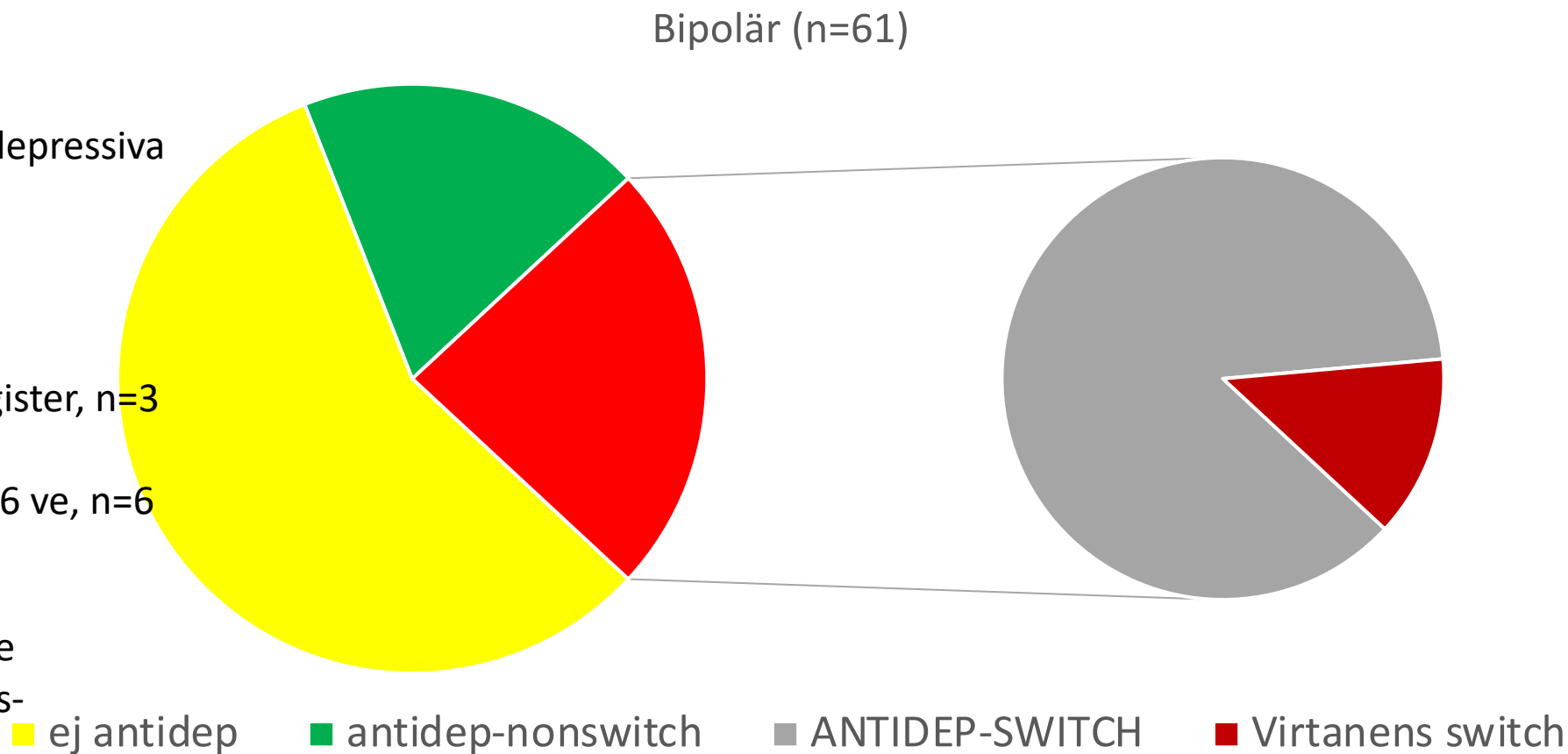
Switch hos 52% av de som fått antidepressiva
Switch kom efter 10 (3-15) veckor

Virtanen missade 85% av switchar

Orsak:

1. SSRI start utan dep diagnos i register, n=3
2. Bipolär diagnos 12-16 ve, n=2
3. Bipolär diagnos gavs senare än 16 ve, n=6

Reflektion: Diagnossättning inom Region Halland är sannolikt skarpare än genomsnittet för Sverige, så register sannolikt sämre

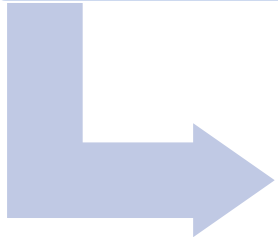


**BUDSKAPET: SSRI till depression ökar risken för switch till mani
Informera alltid om risken för switch vid förskrivning av SSRI vid dep!**

Strategier för att hitta rätt i bipolär diagnostik

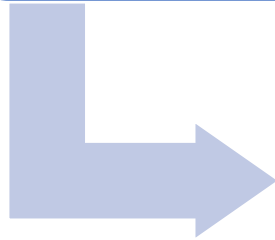
DSM-5
kriterier

- symptom m duration och funktion
- episodicitet
- urskiljbart från samsjuklighet



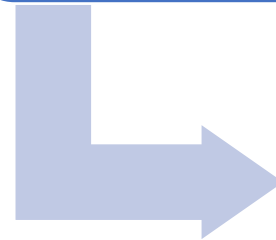
Observerbart

- 1a hands observation av manin
- Annars beskrivning av att andra reagerat på manin



Berättelsens
kvalitet

- tidslinjen, omständigheter
- storyn håller när man vrider på frågorna

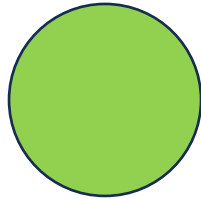


Rimlighet

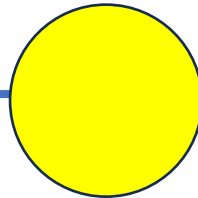
- Stämmer pusslet?
- Tillräcklig observerbarhet och konsekvens?
- Stöd av ärftlighet?

Har denna patient bipolär sjukdom?

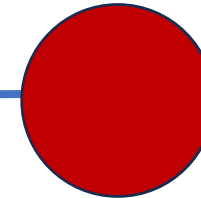
Mer troligt



Kanske



Mindre troligt



1. ärftlighet	Bipolär	Blandad eller ingen
2. förlopp	Helt frisk tidigare	Alltid haft besvär
	Tydligt avgränsade friska perioder	Kroniska affektiva symtom
3. symtom	Tydligt upprymd och euforisk	Mest irritabel
	Typiska symtom ex minskat sömnbehov	Grumligare bild
4. Svar behandling	Tydlig switch på SSRI	Bättre på SSRI eller centralstimulantia

Min Mindmap för att greppa diagnostiken

HYPOTES	ÄRFTLIGHET		FÖRLOPP		TYPISKA SYMTOM		SVAR PÅ BEHANDLING	
Diagnos 1	Vad vet vi	Nya frågor	Vad vet vi	Nya frågor	Vad vet vi	Nya frågor	Vad vet vi	Nya frågor
	---/+++		---/+++		---/+++		---/+++	
Diagnos 2								
Diagnos 3, etc								

--- = talar starkt emot

-- = talar emot

- = talar svagt emot

+ = visst stöd/möjligt

++ = tydligt stöd

+++ = talar starkt för

Quetiapin minskar mani snabbare än litium

Ungdomar (n=109) med mani/blandepisod fick antingen litium (n=51) 0,9mmol/l eller quetiapin (n=58) 428 mg under 6 veckor.

Patientkaraktäristika "svensk"

Ålder 14,6 sd 2 år

Flickor 60%

Debutålder 13,4 år

Samsjuk ADHD 48%, Anx 24%

Ärftlighet BP 50%

Prediktor av respons

Bara för litium!

1. Ärftlighet bipolär
2. Ingen tidigare farmaka
3. Ingen centralstimulantia

Avhopp

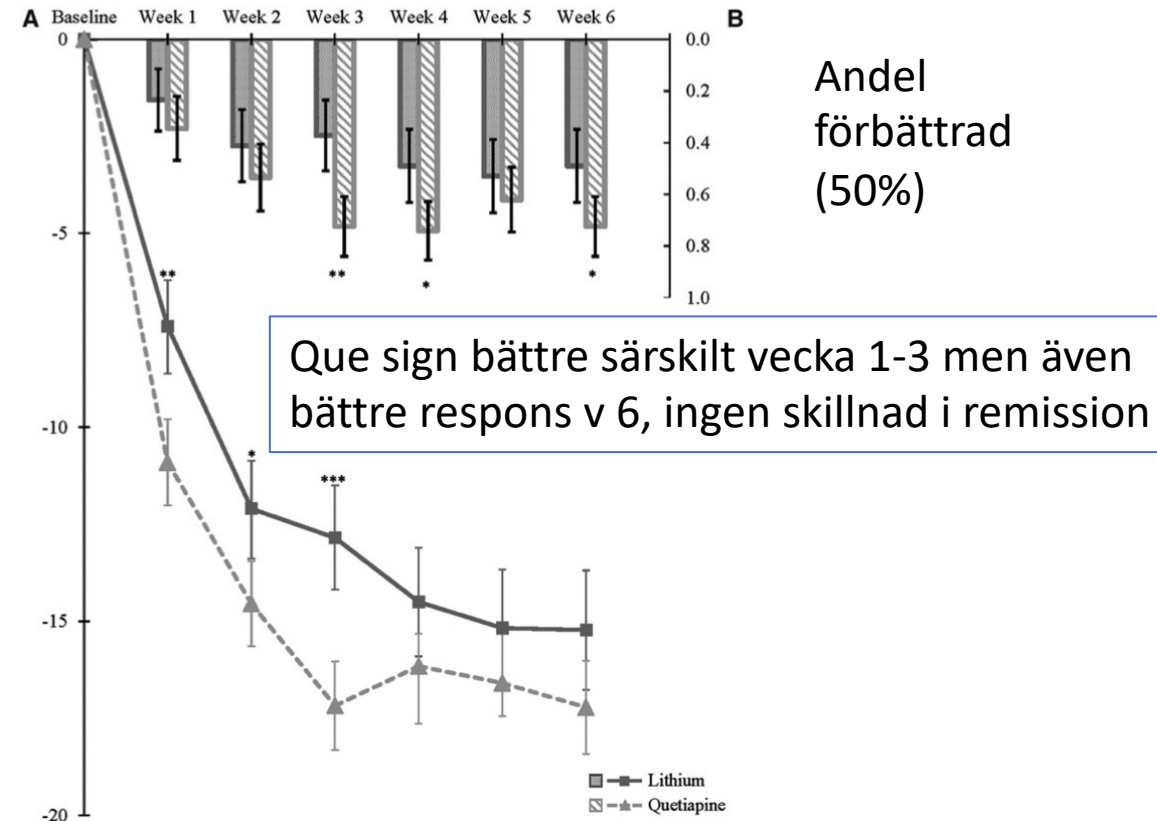
Litium 41%

Quetiapin 21%

Pga långsam effekt??

Därför tappar litium då senaste mätning gäller som slutresultat och litiumnivå i snitt "bara" 0,57 mmol/l

Symtom
reduktion
YMRS



BUDSKAPET Quetiapin ger snabbare effekt medan litium funkar och särskilt på "ren" bipolär

Quetiapin gav mer biverkningar än litium

Ungdomar (n=109) med mani/blandepisod fick antingen litium (n=51) 0,9mmol/l eller quetiapin (n=58) 428 mg under 6 veckor.

Viktökning

Quetiapin 3,7 kg

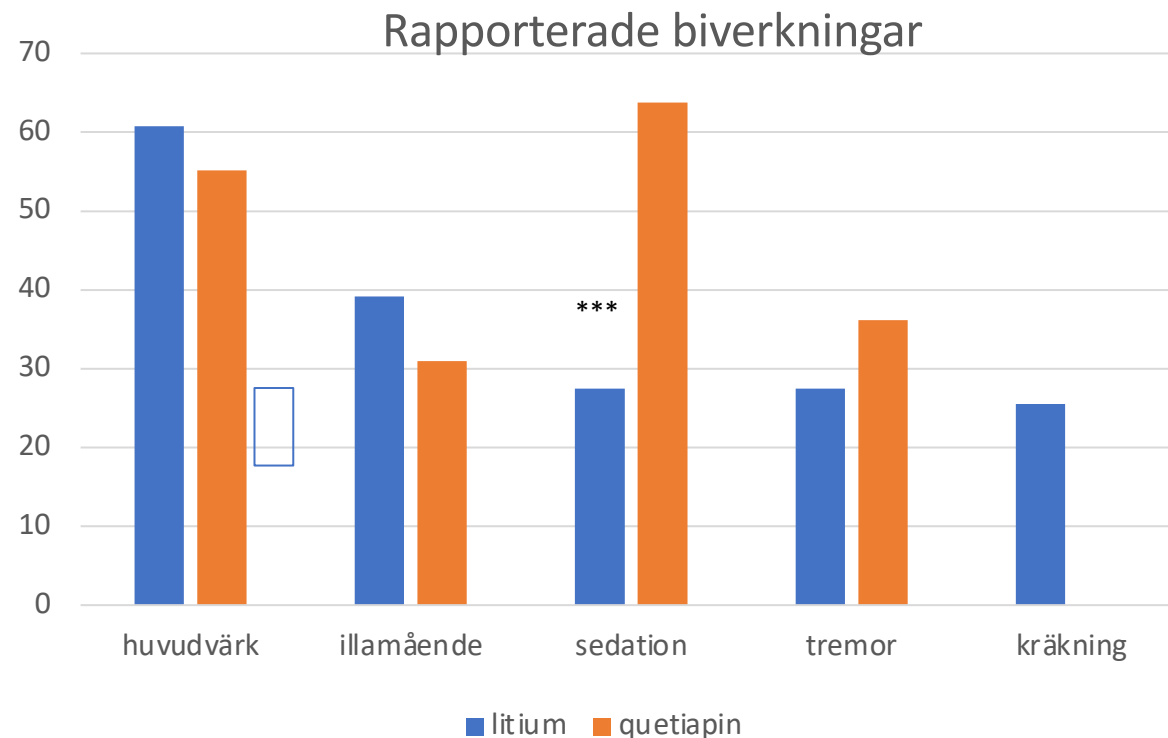
Litium 1,3 kg

BMI z värde; que>li**

Labförändring

Quetiapin ökade triglycerider, LDL/HDL

Litium ökade vita och TSH



sedation mer på quetiapin

BUDSKAPET Quetiapin snabbare effekt men gav mer viktökning och metabol biverkan så bäst i starten medan litium funkar och bäst för "ren" bipolär

Framtidsspaning: fMRI för att starta med "rätt" mani läkemedel

Li et al jämförde sedan de som fått litium (n=26) och quetiapin (n=45) med kontroller (n=55) i CPT test med fMRI.

Patienterna hade förändrad neural koppling i områden för kognitiv o emotionell integration,

Quetiapin förbättrade efter 1 vecka och

efter 6 veckor var både quetiapin o litiumgrupp blivit = kontroller

Li W et al J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2022;61(8):1023-1033

DelBello spekulerade i att maniläkemedlen har olika primär anslagspunkt i neuronala kretsar och fMRI mätning kan guida vad man ska börja medicinera med, exempelvis:

Litium om amygdala överaktiv;

Quetiapin om avvikelse i orbitofrontalcortex

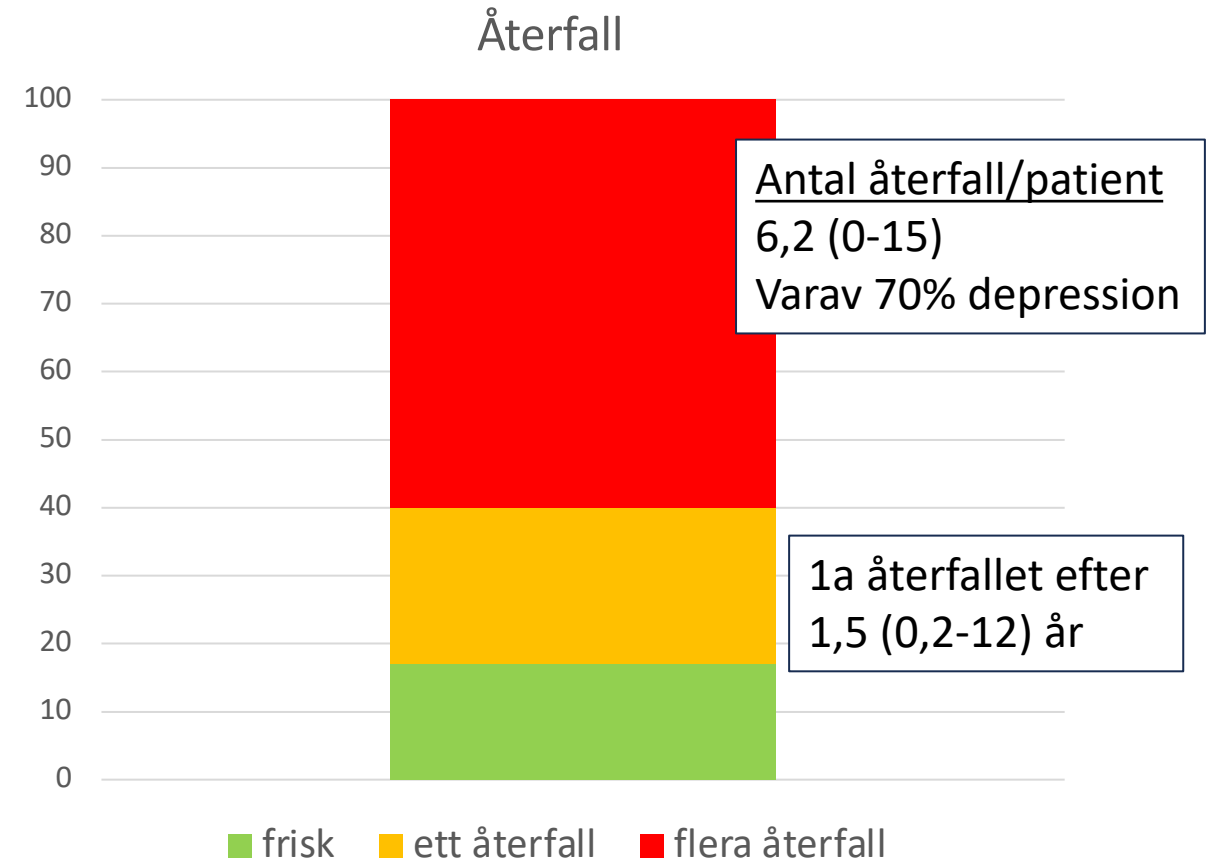
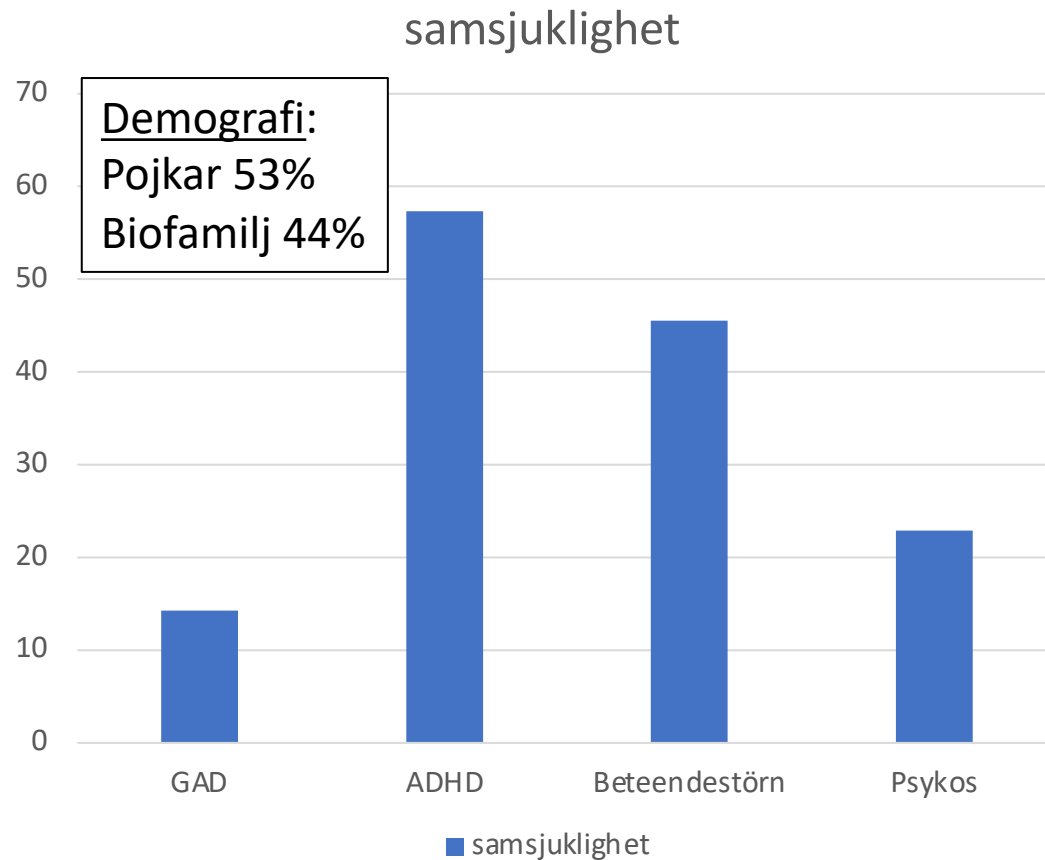
Valproat om överaktivitet i medialaPFC

Lamotrigin om avvikelse i IFC och ventrolateralaPFC

DelBello, AACAP NYC 2023

Bipolär diagnos –risk för återfall 83%

I COBY studien inkluderades n=413 unga med BP1 (60%) -2 (7%) -UNS (33%) och av dessa hade n=363 med ålder 12,6 (sd3,2) år en full episod och sedan minst två månaders frisk period. De följdes upp i 12 år till 24 års ålder.



OBS Jmf Halland samma splittrade familjer, GAD och ADHD
Men USA mer beteendestörningar och mer pojkar än Halland

Risikkalkylator för återfall – förloppet avgör!

Faktorer som bygger risk

Röd färg för de som signifikant bidrar

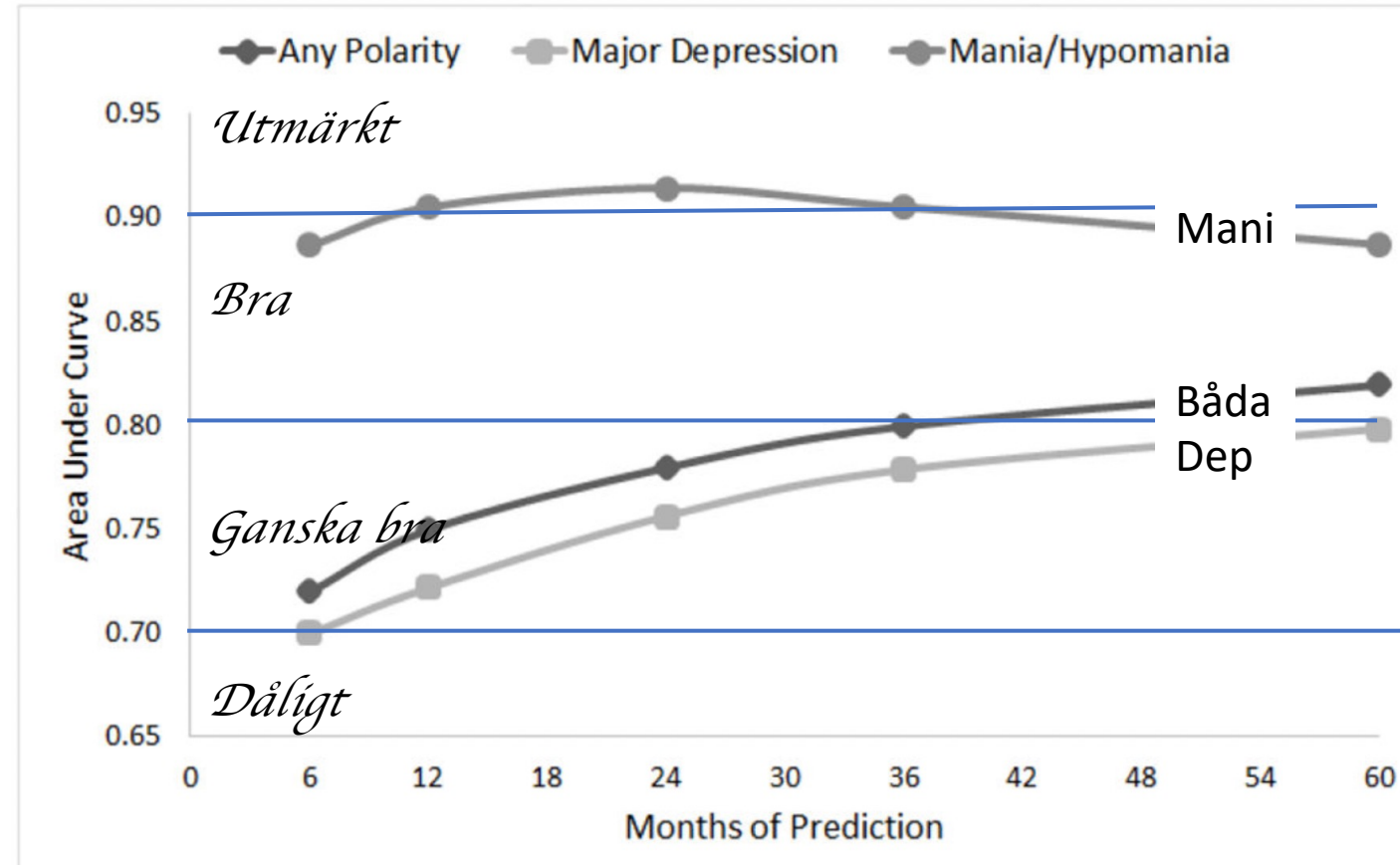
lägre ålder

Tidig debutålder

Kortare tid frisk nu

Kortare friskperioder

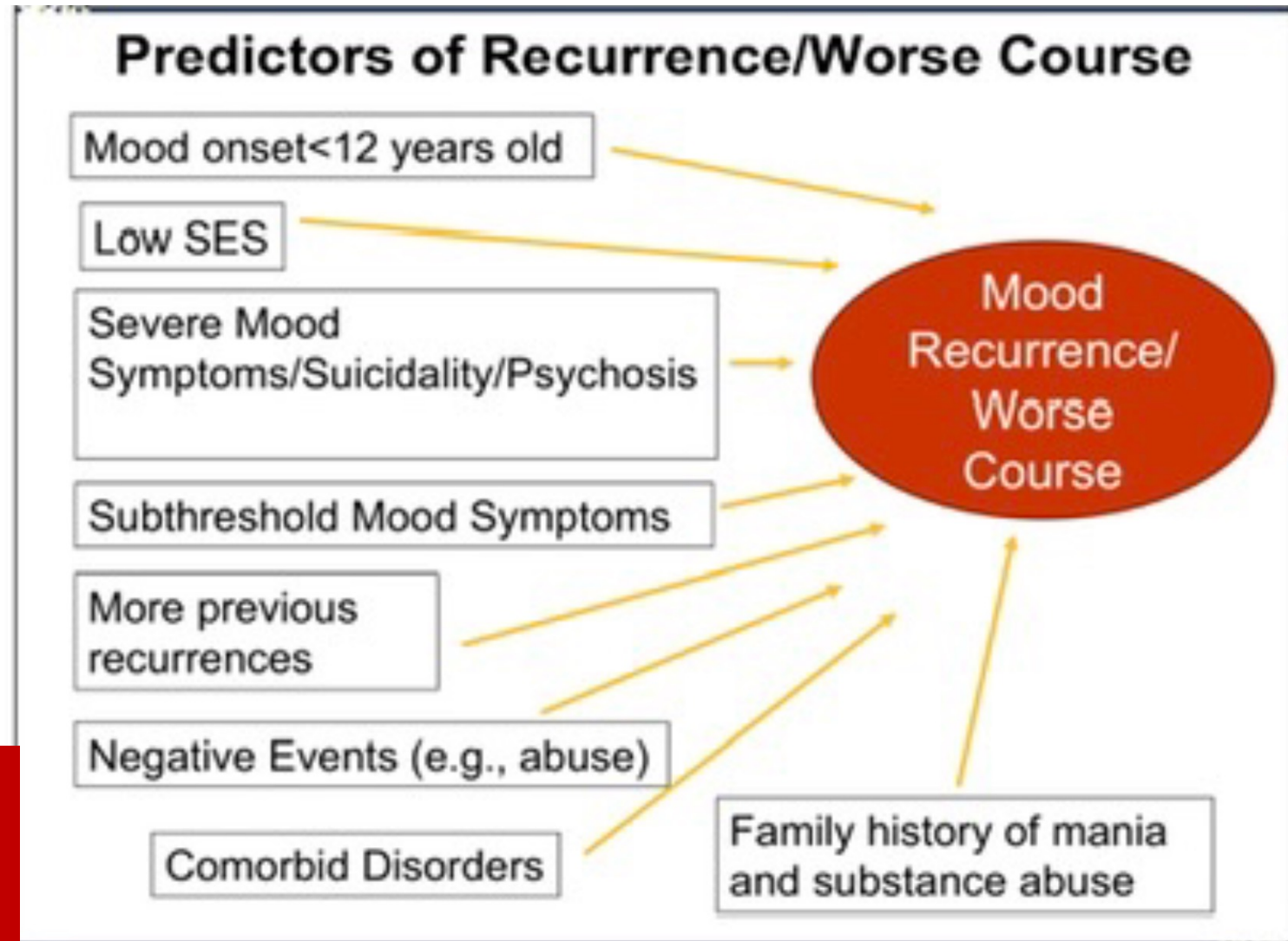
Mer uttalad dep som värst



BUDSKAPET Risk drivs av ålder och förloppet, så håll koll på dessa aspekter och tätare återbesök om hög risk

Faktorer som påverkar prognos vid bipolär sjukdom

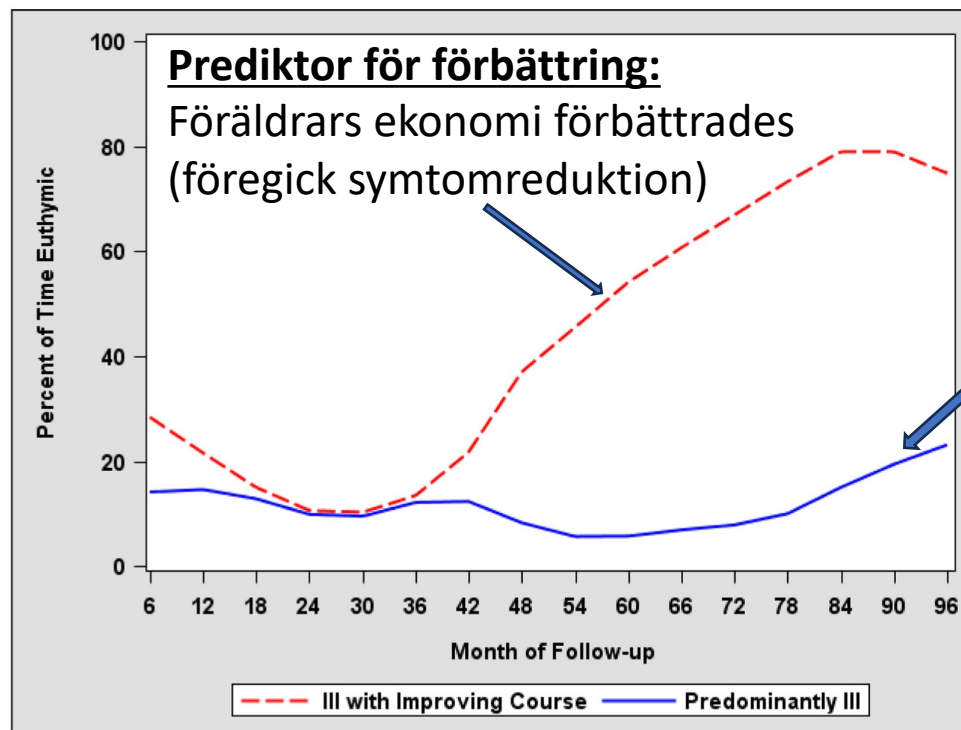
Sammanfattning av studier på unga i USA som fått diagnos bipolär sjukdom och man har följt förloppet framåt i tiden



BUDSKAPET: Bred genomgång krävs av

1. Ärftlighet (för mani o droger)
2. Förlopp (debutålder, antal episoder)
3. Symtom/diagnos(er) svårighetsgrad
4. Livet i form av trauma och ekonomi

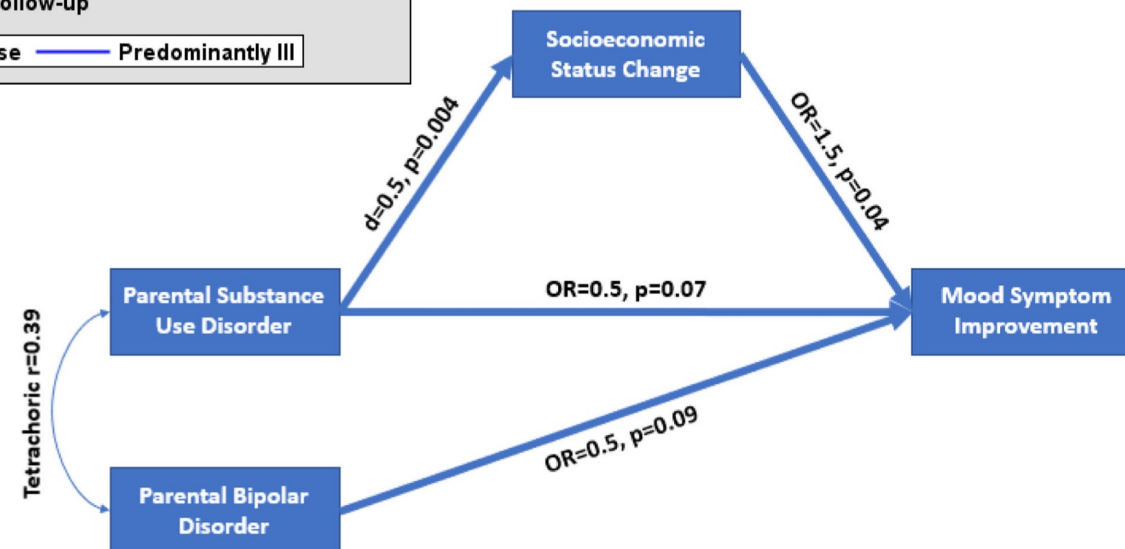
Bipolär: Dålig start - vad spelar sedan roll för hur det går? Föräldrar!!



Prediktor för kronicitet:

- Förälders
 - Missbruk
 - Bipolära sjukdom

Man valde $n=152$ unga på 12 (sd3) år med bipolär diagnos (de 40% med sämre prognos) uppföljning över 8 år varav $n=82$ hade kroniska besvär medan $n=70$ förbättrades efter ca 3 år. Analys av faktorer som under förloppet påverkade utfallet men man saknade koll på följsamhet till farmaka

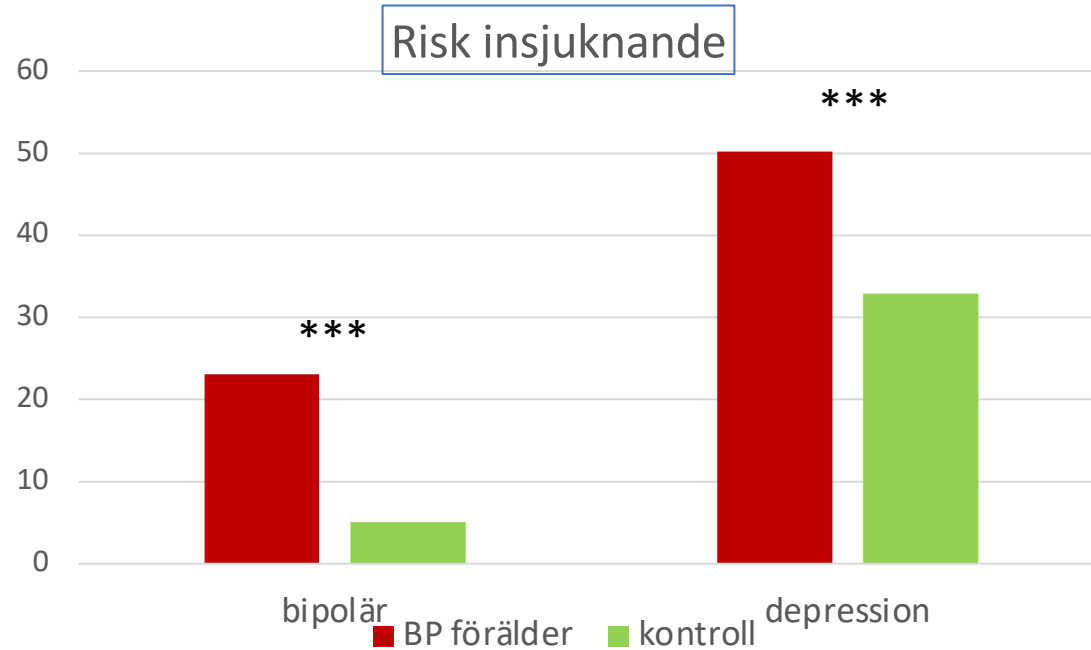


BUDSKAPET

Ha koll på föräldrars mani/dep/missbruk
Ha familjens situation/ekonomi i fokus!

Polygent Risk Score (PRS) för bipolär sjukdom

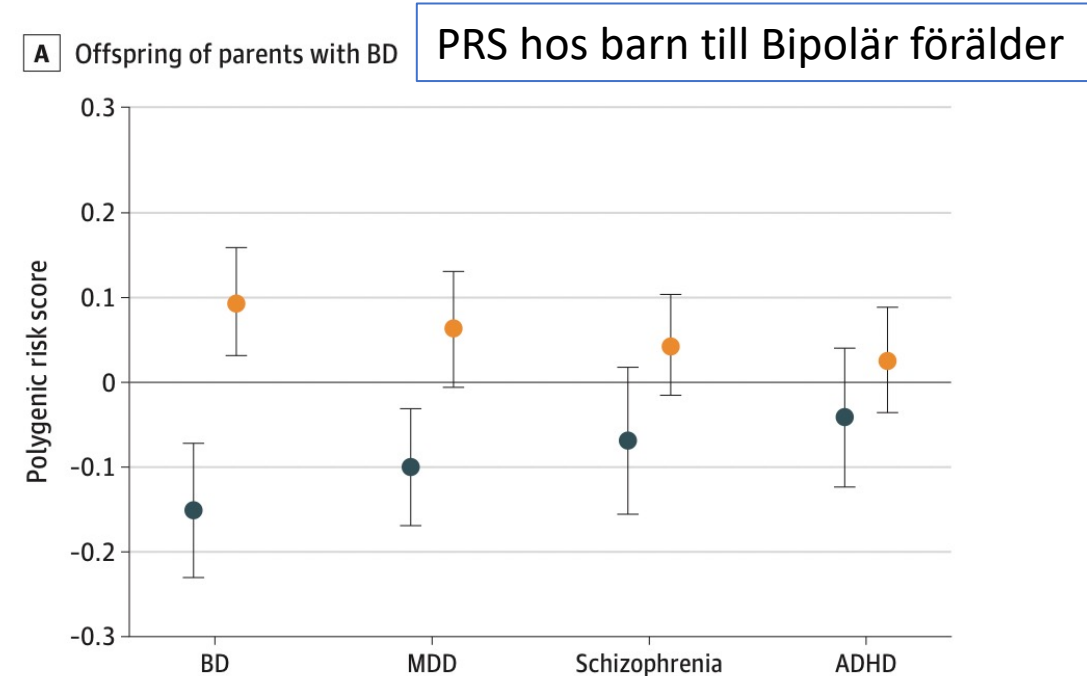
Man inkluderade $n=156$ föräldrar med bipolär 1 eller 2 samt $n=180$ kontroller och barn på 10,4 år $n=251$ till bipolär förälder och $n=158$ till kontrollförälder, tog blodprov för polygent risk score och följde kliniskt i 13 år.



Bipolär förälder ger

Stor riskökning bipolär (OR 4,5)

Liten riskökning depression (OR 1,5)

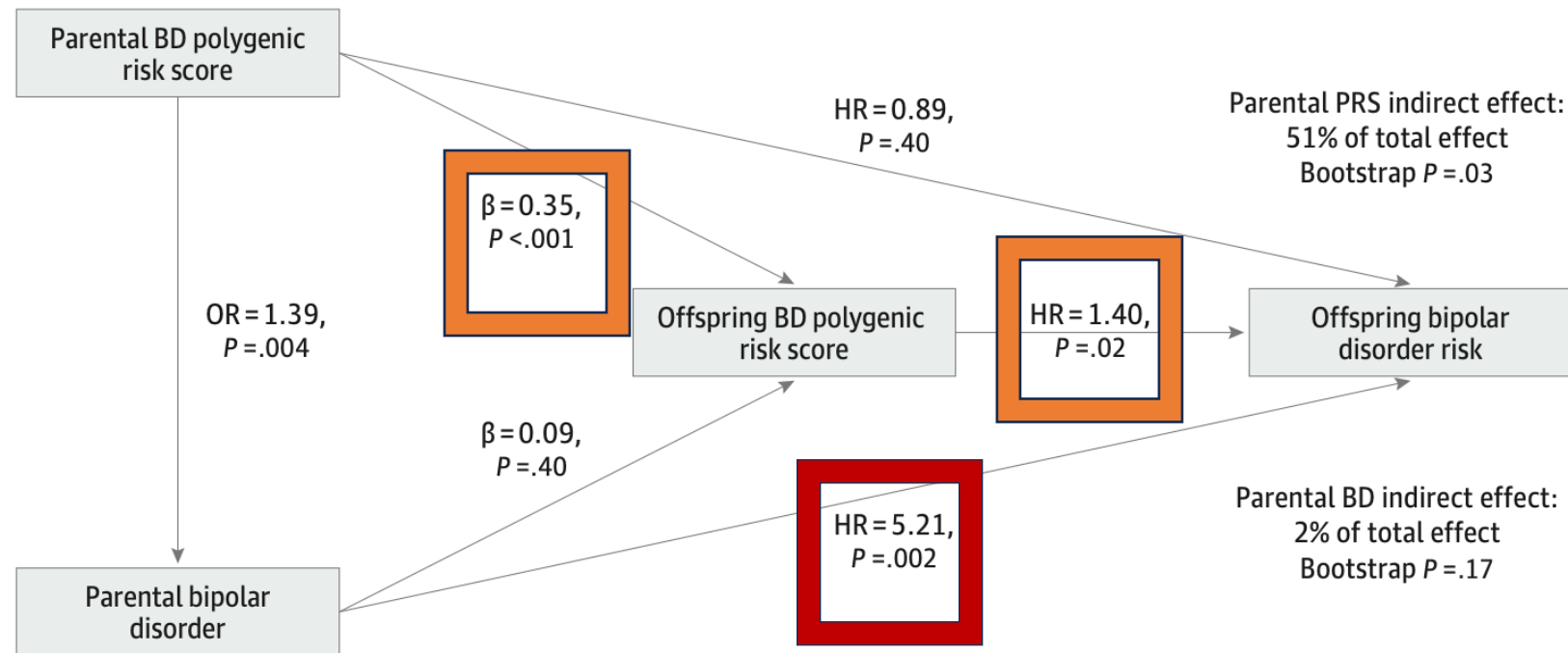


Ingen skillnad i PRS vad gäller ålder för debut eller BP subtyp

Polygent Risk Score (PRS) för bipolär sjukdom

Man inkluderade $n=156$ föräldrar med bipolär 1 eller 2 samt $n=180$ kontroller och barn på 10,4 år $n=251$ till bipolär förälder och $n=158$ till kontrollförälder, tog blodprov för polygent risk score och följde kliniskt i 13 år.

Figure 3. Mediation Path Analysis for Estimation of Offspring BD Risk



Prediktion av insjuknande

- Ärftlighet förklarade 30%
- PRS utöver arv 6%

BUDSKAPET Studien validerar att bipolär sjukdom finns hos barn och unga som vuxna då PRS ger ett biologiskt (genetiskt) underlag och skiljer klart från andra diagnoser. PRS är ännu för svagt för kliniskt bruk medan ärftlighet väger tungt

Familjeklimat och PRS för bipolärt insjuknande

Tvärsnittundersökning där man i USA och Australien valde ut barn på 16,7 (sd 2,8) år varav grabbar 51% dels med förälder som hade bipolär sjukdom (n=266) och kontroller (n=174). Diagnos på barnen gjordes via KSADS-PL. Familjeklimat mättes med självsvaret av barnen (CBQ, FACES-II, HEIC).

Andel barn som insjukande i bipolär sjukdom

Barn till bipolär förälder = 18,8%

Barn till kontroll = 3,12%

Andel familjetyper:

Välfungerande = 67,7%

Pappa-konflikt = 20,8%

Mamma-konflikt=11,5%

Insjuknat i bipolär vs familjetyp

Välfungerande = 11,8%

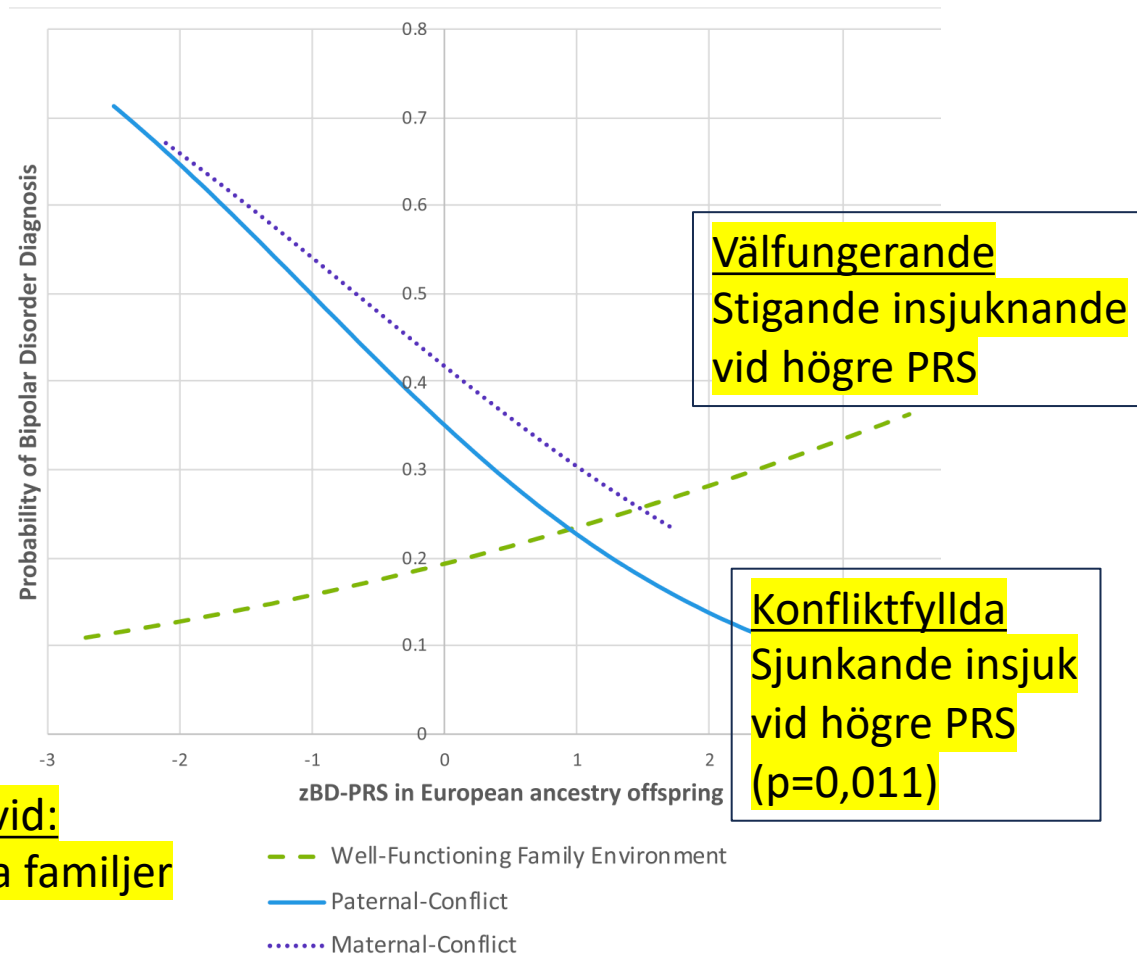
Pappa-konflikt = 22,5% (p=0,055)

Mamma-konflikt=18,6%

Suicidalitet högre vid:

Barn i konfliktfyllda familjer

Vid lägre PRS



BUDSKAPET Familjefaktorer verkar driva på risk och särskilt vid lägre PRS score. Familjeterapi för att minska konflikt, öka sammanhållning och flex!

Familjeterapi minskar återfall och suicidtankar hos högrisk bipolär och hjärnfunktion förbättras

Ungdomar (n=127) på 13,2 (sd2,6) år, 64% flickor med bipolär ärftlighet och nu i dep eller bipolär UNS fick antingen 12 sessioner familjefokuserad Terapi (FFT) eller bara 6 sessioner med intensifierad behandling parallellt med ev farmaka. Intervjubaserad dep/mani utvärdering under 4 år och Hjärnavbildning med fMRI före och efter intervention (n=40).

Resultat

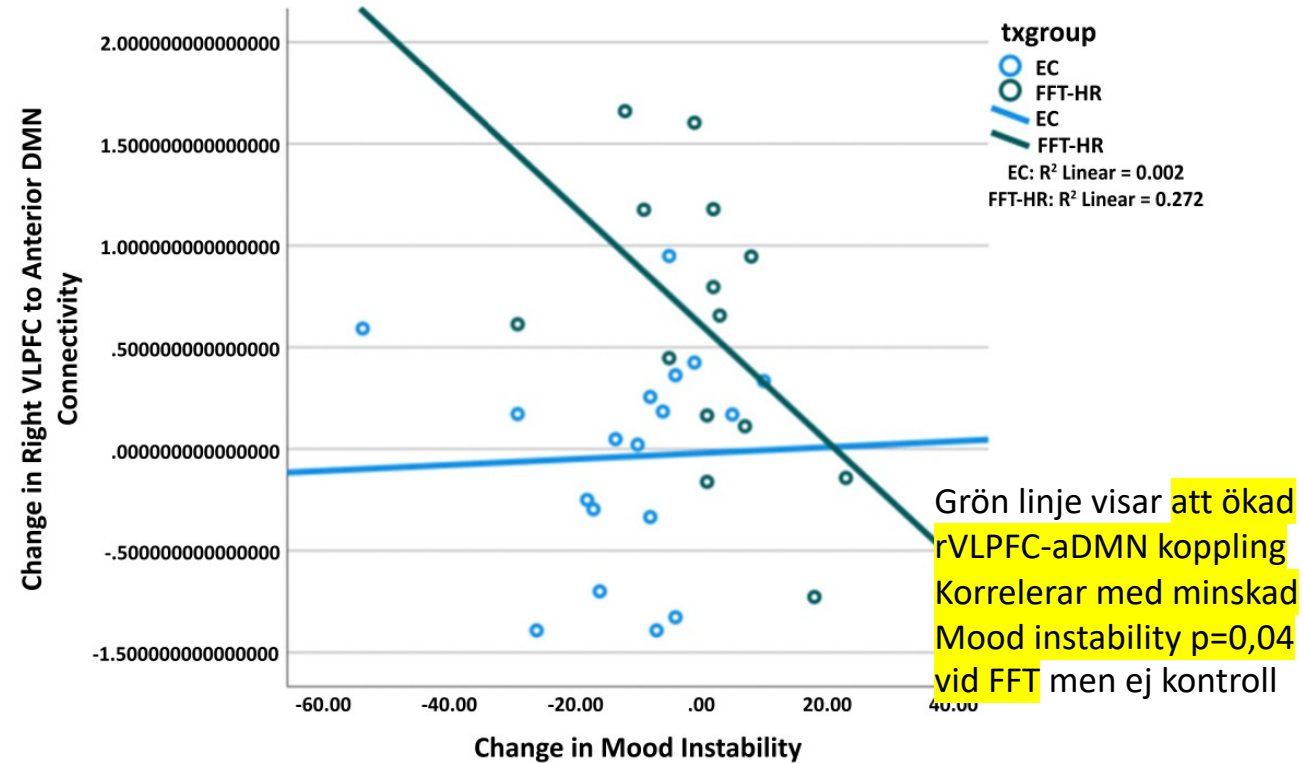
71% tillfrisknade och ingen skillnad mellan grupper
79% av de tillfrisknade fick en ny episod, mest dep (78%)

FFT medförde längre tid frisk före återfall (p=0,02)
Barn i FFT beskrev större förbättring i familjerelationer.
Förbättrade familjerelationer medierade bättre outcome.

Konversion till bipolär 1 eller 2

16% fick en bipolär 1 eller 2 och ingen skillnad mellan grupp

Korrelation i FFT mellan mer stabil emotion och rVLPFC connect



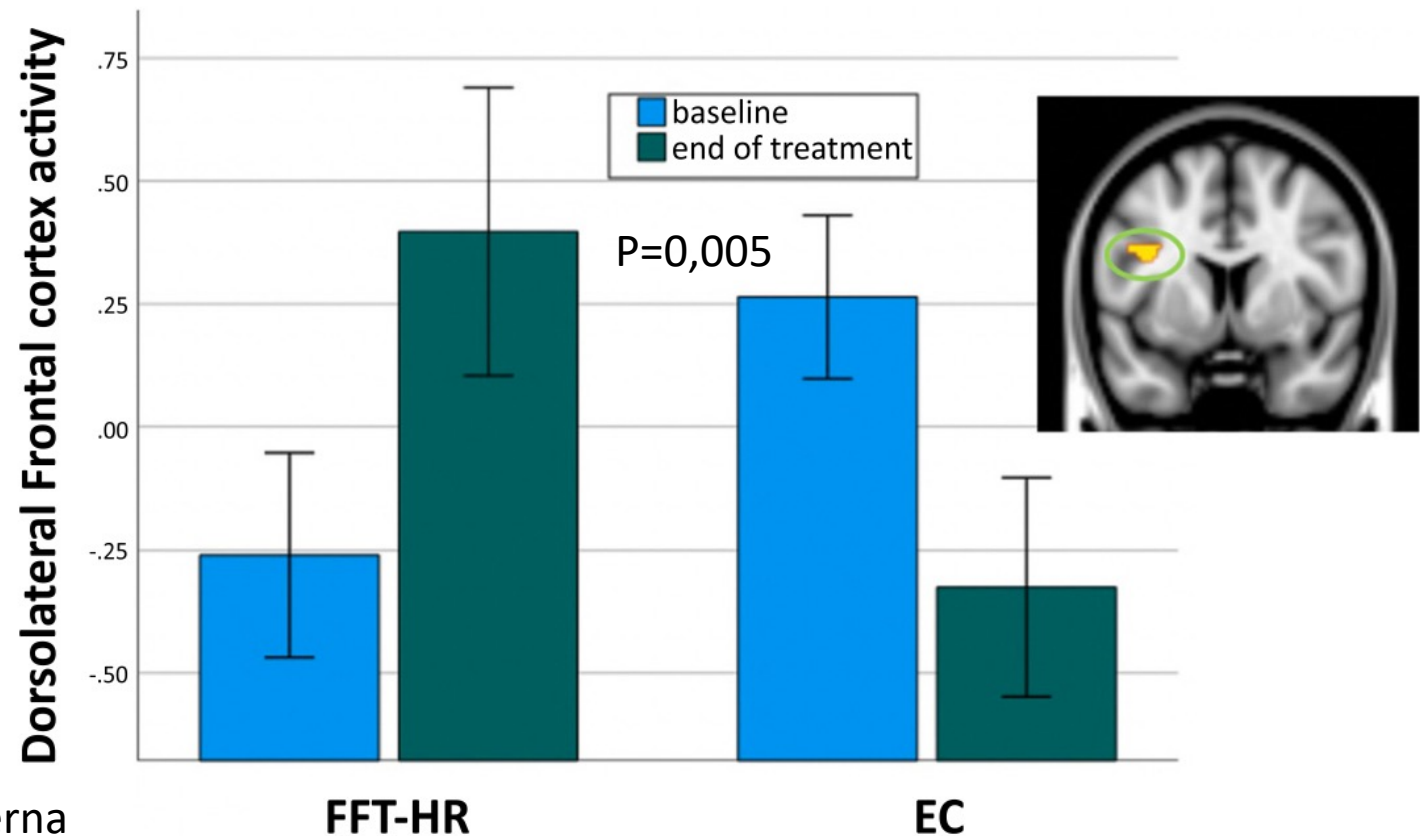
aDMN = anterior Default Mode Network

Familjeterapi förbättrar hjärnfunktion vid bipolär sjukdom

Ungdomar (n=127) på 13,2 (sd2,6) år, 64% flickor med bipolär ärftlighet och nu i dep eller bipolär UNS fick antingen 12 sessioner familjefokuserad Terapi (FFT) eller bara 6 sessioner med intensifierad behandling parallellt med ev farmaka. Intervjubaserad dep/mani utvärdering under 4 år och Hjärnabbildning med fMRI före och efter intervention (n=40).

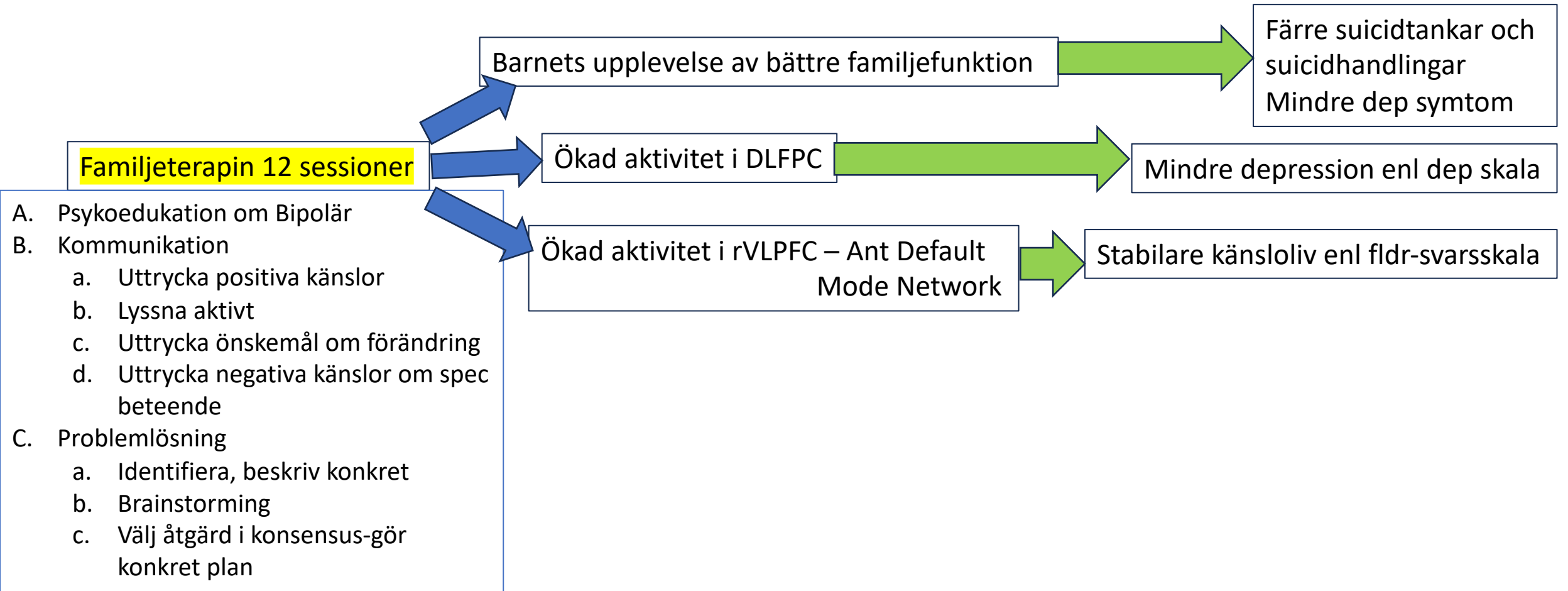
Aktivitet under emotionell stress av ansikten i DorsoLaterala PreFrontalCortex (DLPFC)

Minskade dep symtom efter FFT
korrelerade med ökad aktivering av DLPFC



Dessutom minskade manisymtom i bägge grupperna och korrelerade med lägre aktivering av amygdala och hippocampus

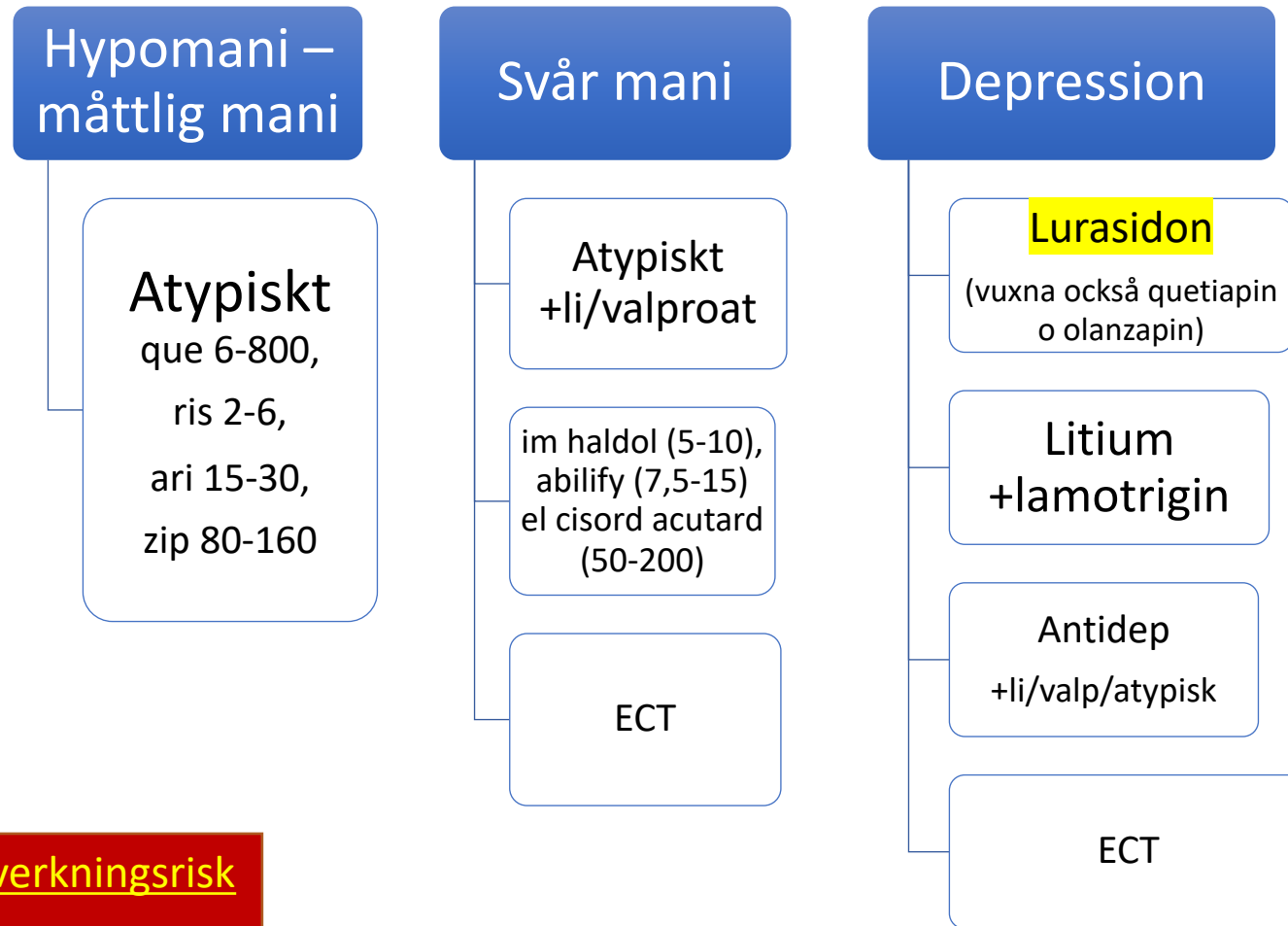
Familjeterapi medieras via förbättrad hjärnfunktion



BUDSKAPET Unga med högrisk bipolaritet bör få familjeterapi med fokus på förbättrad kommunikation och problemlösning och särskilt när familjeklimatet är negativt med kritik, upprördhet och konflikter

SPFs riktlinjer bipolär farmakologi

med mina egna tillägg/ändringar



Till ungdomar ska man pga biverkningsrisk
Undvika valproat till flickor
Undvika olanzapin
Vara återhållsam med quetiapin