

Dansk Bipolardatabase

Evidensrapport

Grundlag for databasens population, indikatorer og standarder

Publikationsårstal: 2025



rkkip

regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Databasens navn: Bipolar Databasen
© RKKP (Nu Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut) 2025

Kvalitetskonsulent for databasens navn:
Navn: Esra Öztoprak
E-mail: ESROEZ@sundk.dk
Telefonnummer: +45 24969387

Udgiver:
Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
Hedeager 3
8200 Aarhus N

www.sundk.dk

Version 1.0
Versionsdato: 01.23.4567

Forord

I denne rapport beskrives evidensgrundlaget og valget af indikatorer, standarder og prognostiske faktorer for Dansk Bipolardatabase.

Populationer

Dansk Bipolardatabase omfatter tre populationer af patienter med bipolar lidelse, hhv. patienter med incident bipolar lidelse i ambulant regi, patienter med prævalent bipolar lidelse i ambulant regi og patienter under indlæggelse. Inddelingen i populationerne tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for Psykiatri, 2. oktober 2023, som angiver at patienter med manisk enkeltepisode eller nyligt diagnosticeret bipolar lidelse, som ikke er sekundær til anden lidelse (incident bipolar lidelse), skal behandles ambulant på specialiseringsgraden Regionsfunktion, og patienter med prævalent bipolar lidelse generelt skal behandles på specialiseringsgraden Hovedfunktion. Patienter med prævalent bipolar lidelse kan naturligt have behov for behandling på specialiseringsgraden Regionsfunktion og dertil anvendes de generelle kriterier for behandling på dette niveau som angivet i Sundhedsstyrelsens Specialevejledning.

Begrundelse for valg af indikatorer og fokusområder

De enkelte indikatorer er først og fremmest valgt under hensyntagen til videnskabelig evidens. For de områder, hvor der ikke er videnskabelig evidens er indikatorer og standarder fastlagt på baggrund af konsensus i styregruppen. Styregruppen har desuden forsøgt at afbalancere antallet indikatorer med gennemførlighed i klinisk praksis (feasibility) og har i etableringen af databasen i første omgang valgt 8 centrale indikatorer.

De valgte otte indikatorer fordeler sig på fem indikatorområder: Behandling af incident manisk enkeltepisode eller bipolar lidelse på regionsfunktion, Udredning, Non-farmakologisk behandling, Farmakologisk behandling, og Indlæggelser. Indikatorerne måler, om kvaliteten af den ydede tværfaglige indsats indenfor de valgte områder lever op til de fastsatte standarder. På centrale områder ift. medicinsk og psykosocial behandling indikerer procesindikatorer om Sundhedsstyrelsens Nationale kliniske Anbefalinger for hhv. medicinsk behandling og gruppebaseret psykoedukation er fulgt. Det samlede indikatorskema med indikatorer og standarder er anført på side 9.

Udvælgelsen af indikatorer og standarder er fortaget af styregruppen for Dansk Bipolardatabase, som er en tværfagligt sammensat gruppe med faglig ekspertise indenfor diagnostik og behandling af patienter med bipolar lidelse. Gruppens sammensætning kan ses på side 7-8.

I forbindelse med den planlagte nationale audit, vil styregruppen løbende revurdere de enkelte indikatorer samt vurdere evt. nye relevante indikatorer og standarder.

På formandskabets vegne

Lars Vedel Kessing
Professor, overlæge, dr.med.

René Ernst Nielsen
Professor, overlæge, ph.d.

Indholdsfortegnelse

Indhold

Formål med evidensrapporter	5
Styregruppen for Dansk Bipolardatabase	6
Baggrund	9
Population	10
Metode	10
Litteratursøgning	10
Evidensgraduering	11
Evidensgrundlag for indikatorerne	12
Søgeresultat	12
Indikator 1 Behandling i Regionsfunktion af patienter med incident manisk enkelepisode eller bipolar lidelse	12
Indikator 2 Interview med semistruktureret diagnostisk instrument	14
Indikator 3 Vurdering af patienter med incident manisk enkelepisode eller bipolar lidelse for sociale støttebehov	15
Indikator 4 Behandling med gruppe-baseret psykoedukation	16
Indikator 5 Andelen af patienter med type 1 bipolar lidelse som får lithium	18
Indikator 6 Måling af lithium kontrolprøver	19
Indikator 7 Måling af LDL-kolesterol og HbA1C hos patienter i antipsykotisk behandling	21
Indikator 8 Vurdering af sværhedsgrad af depression eller mani hos indlagte patienter	22
Referencer	25
Bilagsoversigt	30
Søgeprotokol og strategi overordnet	31
Bilag 1	32
Bilag 2	34
Bilag 3	36
Bilag 4	38

Formål med evidensrapporter

Formålet med evidensrapporter er at beskrive evidensgrundlaget for databasens indikatorer og standarder. Rapporten synliggør således den viden og de overvejelser, der ligger til grund for fastsættelse af indikatorer, standarder og analysemetoder.

En indikator er en målbar variabel, der i de kliniske kvalitetsdatabaser anvendes til at monitorere og vurdere kvaliteten i sundhedsvæsenet. Monitoreringen understøtter den løbende udvikling af kvaliteten i patientforløbet i en kontinuerlig stræben efter høj og ensartet kvalitet båret af de kliniske miljøer på området. Den kliniske kvalitetsdatabases indikatorer bør derfor belyse relevante kliniske retningslinjer inden for databasens område, der indeholder faglige anbefalinger bygget på national konsensus om 'god kvalitet' ¹.

Indikatorer kan typeinddeles i 3 kategorier:

Struktur-indikatorer (de tilgængelige ressourcer, f.eks. antal speciallæger på en afdeling).

Proces-indikatorer (aktiviteter, som udføres i forbindelse med det kliniske og organisatoriske arbejde i relation til patientforløbet, f.eks. andel af behandlinger, som udføres i henhold til kliniske retningslinjer).

Resultat-indikatorer (effekten, som opnås i patientens sundhedstilstand, som tilskrives indsatsen, f.eks. overlevelse).

Indikatorsættet vil ofte være balanceret på de forskellige indikator typer, med hovedvægt på proces- og resultatindikatorer, og tilstræbe et antal indikatorer, der er i overensstemmelse med et realistisk omfang af tilhørende klinisk kvalitetsudviklingsaktivitet. Databasestyregruppen kan vælge at supplere indikatorsættet med forklarende eller prognostiske variable, der f.eks. anvendes til stratificering eller justering for forskelle i patientsammensætningen.

Fastsættelse af målet for kvalitetsudviklingen – standarden – sker sjældent udelukkende på baggrund af evidens, men vil ofte afspejle ekspertkonsensus, værdier eller politiske målsætninger. Standarden vil typisk afspejle et realistisk udviklingsmål: det niveau for indikatorværdien man stræber efter at opnå. Angivelse af et eksakt niveau undlades til tider, men den ønskede forbedringsretning bør altid fremgå.

Evidensrapporten opdateres som minimum hvert tredje år som led i databasens godkendelsesperiode ². Dette sikrer at indikatorsættet afspejler den nyeste viden på området og sikrer samtidigt, at områder hvor kvaliteten har ligget stabilt højt i en længere periode ikke længere monitoreres og indikatoren afvikles/erstattes.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut afholder databasens udgifter i forbindelse med vedligehold, revision og udvikling af indikatorsættet.

Uddybende information om indikatorbaseret kvalitetsudvikling, indikatorer og standarder kan findes på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut hjemmeside: www.sundk.dk

¹ Jf. Bekendtgørelse om godkendelse af landsdækkende og regionale kliniske kvalitetsdatabaser, kap. 2, §5, stk.10.

² Jf. Sundhedsdatastyrelsens vejledning vedr. kliniske kvalitetsdatabaser (2018), kap. 2, afsnit 2.23.

Styregruppen for Dansk Bipolardatabase

NAVN	TITEL OG ARBEJDSSTED	UDPEGET AF
Ann-Sofie Saldeen	Overlæge Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, afdeling Bispebjerg	Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab (BUP)
Esra Öztoprak	Kvalitetskonsulent og repræsentant for den dataansvarlig myndighed – region Midtjylland Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut	
Gudmunda Sirry Arnardottir	Patientrepræsentant	
Helle Lundberg Thornberg	Socialrådgiver	Dansk Socialrådgiver Foreningen
Ida Hageman	Lægefaglig Ledelsesrepræsentant	Region Sundhedsdirektør Kredsen
Kamilla Miskowiak	Specialpsykolog Rigshospitalet	Dansk Psykolog Forening,
Klaus Munkholm	Overlæge, dr. med., klinisk lektor, Ambulatorium for Affektive Lidelser, Psykiatrisk Center København	Dansk Psykiatrisk Selskab
Krista Straarup	Specialpsykolog i psykiatri Aarhus Universitetshospital	Dansk Psykolog Forening
Lars Vedel Kessing	Overlæge, professor, dr.med. Psykiatrisk Center København	Dansk Psykiatrisk Selskab Repræsentant for Region Hovedstaden
Lotte Maxild Mortensen	Epidemiolog Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut	
Manuel Linnart Mai	Afdelingslæge OUH Odense Universitetshospital	Dansk Psykiatrisk Selskab Repræsentant for Region Syddanmark
Martin Markvardsen	Ledende overlæge	Dansk psykiatrisk Selskab
Mathilde Frahm Laursen	Læge, ph.d. Aalborg Universitetshospital	Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark (BUP)

Mette Kragh	Klinisk Sygeplejespecialist, ph.d.	Fagligt Selskab for Psykiatriske Sygeplejersker
Mette Thorgaard	Overlæge, ph.d. Aarhus Universitetshospital	Dansk Psykiatrisk Selskab Repræsentant for Region Midtjylland
Natacha Kyster	Sygeplejerske, Projektkoordinator, KAG Bipolar, Region Hovedstadens Psykiatri	Dansk Sygepleje Selskab
René Ernst Nielsen	Ledende overlæge for forskning, professor, ph.d. Aalborg Universitetshospital, Psykiatrien	Dansk Psykiatrisk Selskab Repræsentant for Region Nordjylland
Sara Shahab	Speciallæge, ph.d.	Foreningen af Yngre Psykiatere
Sharleny Stanislaus	Speciallæge, ph.d.	Foreningen af Yngre Psykiatere
Tea Nikolov	Datamanager Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut	

Styregruppens rolle

Databasens styregruppe skal bl.a. sikre den løbende udvikling af databasen, så indikatorerne er i overensstemmelse med nyeste viden og evidens på området – og er praktisk anvendelige til klinisk kvalitetsudvikling, herunder at indikatorerne afspejler eventuelle gældende kliniske retningslinjer og patientperspektivet.

Databaseteamet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal som en del af styregruppen rådgive og understøtte klinikerne via løbende dialog om valg af indikatorer med afsæt i evidens samt ekspertviden om data, kvalitetsudvikling og epidemiologisk ekspertise.

Spørgsmål vedr. databasens indicatorsæt kan rettes til styregruppen via databasens kontaktperson.

Kontaktoplysninger findes under den enkelte database: <https://www.sundk.dk/kliniske-kvalitetsdatabaser/>

Indikatorområder	Indikator	Type	Udv.mål
Behandling i Regionsfunktion	1a: Andelen af incidente patienter med nydiagnosticeret enkeltstående mani eller bipolar lidelse behandlet i regionsfunktion i de første to år efter diagnose	Proces	85 %
	1b: Andelen af incidente patienter med nydiagnosticeret enkeltstående mani eller bipolar lidelse behandlet i regionsfunktion i det første diagnoseår	Proces	85 %
Udredning	2: Andelen af incidente patienter der interviewes med semistruktureret diagnostisk instrument (PSE, SCAN eller KIDDI-SADS for børn og unge)	Proces	85 %
	3: Andelen af incidente patienter som vurderes for sociale støttebehov	Proces	85 %
Nonfarmakologisk behandling	4: Andelen af incidente patienter, der påbegynder manualiseret gruppebaseret psykoedukation	Proces	85 %
Farmakologisk behandling	5: Andelen af patienter med type-1-bipolar, som får lithium	Proces	70 %
	6: Andelen af patienter, der får lithium kontrolprøver minimum hver 6. måned	Proces	95 %
	7: Andelen af patienter i antipsykotisk behandling, der får målt LDL-kolesterol og HbA1c en gang årligt	Proces	90 %
Indlæggelser	8: Andelen af indlæggelser med vurdering af sværhedsgrad af depression ved HAM-D17 eller mani ved MAS/Young Mania Rating Scale inden 7 dage fra indlæggelsesdato	Proces	90 %

Baggrund

Bipolar lidelse er en hyppig psykisk lidelse med en 1-års prævalens på 1-2% sv.t. en forekomst på 50-100.000 mennesker i Danmark og en incidens på 10-30 pr. 100.000 år (0,01-0,03% pr. år) ¹. Gennemsnitsalder ved debut er i begyndelsen til midten af tyverne, og risikoen for nye sygdomsepisoder efter første hypomaniske eller maniske episode er høj. Global Burden of Disease studiet viser at der er sket en stigning i incidens, prævalens og år med levetid (YLD) for bipolar lidelse fra 1990 til 2019 ².

Bipolar lidelse er associeret med betydelige samfundsmæssige omkostninger i form af øget sygelighed, dødelighed, tabt arbejdsfortjeneste og økonomiske udgifter ³. Patienter med bipolar lidelse har ved debut i hospitalspsykiatrien sammenlignet med den generelle befolkning lavere uddannelsesniveau, beskæftigelsesgrad og indkomst og er sjældnere samboende eller gift, og evnen til at forbedre den socioøkonomiske funktion på længere sigt efter debut i hospitalsvæsenet er nedsat ⁴.

Den forventede levetid for patienter med bipolar lidelse er nedsat med 8 til 12 år sammenlignet med baggrundsbefolkningen ⁵ primært grundet komorbide medicinske sygdomme ⁶ som hjertekarsygdomme, diabetes og kronisk obstruktiv lungesygdom ⁷, og i mindre grad grundet selvmord ⁸.

Sygdomsforløbet af bipolar lidelse er præget af en tendens til klinisk progression ⁹⁻¹¹, men tidlig intervention i en specialiseret klinik bedrer forløbet ¹²⁻¹⁴. Således angiver Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for Psykiatri, 2. oktober 2023 at patienter med manisk enkeltepisode eller nyligt diagnosticeret bipolar lidelse, som ikke er sekundær til anden lidelse, skal behandles i en specialiseret Regionsfunktion ¹⁵. Det er imidlertid uafklaret i hvor høj grad dette sker i de fem regioner i Danmark.

En grundig psykopatologisk udredning af personer med incident bipolar lidelse (dvs. nyopstået bipolar lidelse) er nødvendig for at kunne stille en valid diagnose og tilrettelægge korrekt behandling. Centralt i behandlingen står behandling med stemningsstabiliserende lægemidler og gruppebaseret psykoedukation, som kan forbedre prognosen ¹⁶. Imidlertid er lithium blevet anvendt mindre og antidepressiva mere i klinisk praksis over de seneste årtier i Danmark og internationalt ^{17,18}, hvilket står i modsætning til danske og internationale ^{19,20} anbefalinger og retningslinjer. Det er uklart hvor stor en andel af patienter i ambulant hospitalsregi som påbegynder gruppe-baseret psykoedukation i hver af regionerne i Danmark.

Indikatorerne er valgt så de bedst muligt afspejler kvaliteten af diagnostik og behandling af bipolar lidelse i Danmark på udvalgte kerneområder. En forudsætning for inklusion af en given indikator er at der foreligger videnskabelig evidens for at den valgte indikator er af *væsentlig prognostisk betydning* og at målingen af indikatoren direkte bidrager til at bestemme kvaliteten af patientens behandling. Samtidig skal indikatoren være nem at opgøre på valid og sammenlignelig måde over tid og mellem geografiske lokaliteter.

Population

Dansk Bipolardatabase er en patientbaseret database, der indeholder data fra børn, unge og voksne med bipolar lidelse.

Beregningsgrundlaget for indikatorerne er baseret på tre populationer, der dannes ud fra en overordnet studiepopulation:

- **Incidens-population**

Patienter i deres to første diagnoseår.

Til opgørelse af specifikke indikatorer laves desuden to delpopulationer med incidente patienter:

- Et-års incidens-population
- 30 dages incidens-population

- **Patientpopulation**

Patienter der har haft deres diagnose i mindst et år og som er i kontakt med hospitalspsykiatrien.

- **Indlæggelser**

Indlæggelser af patienter med bipolar lidelse. Samme patient kan indgå med flere indlæggelser i populationen.

Dannelsen af populationerne er baseret på kontakter i hospitalspsykiatrien. Disse er alle udvalgt så de er givet på et forløbselement med forløbslabel "psyk" eller "andre" (hhv. ALAL03 og ALAL90) OG på en afdeling med enten psykiatri eller børne-ungdomspsykiatri som speciale.

For yderligere detaljer henvises til "Beregningsregler, Dansk Bipolardatabase"

Metode

Litteratursøgning

Der er udført systematiske litteraturgennemgange for hver enkelt kvalitetsindikator af overlæge, klinisk lektor, Dr. Med. Klaus Munkholm, i henhold til Cochranes anbefalinger for litteraturgennemgang. Litteraturgennemgangen og evidensrapporten er udarbejdet efter styregruppens definition af de enkelte indikatorer, og baseret på denne er indikatorerne herefter tilpasset til nuværende evidens. Som beskrevet i anbefaling om udarbejdelse af RKKP evidensrapporter, egner kliniske retningslinjer sig i høj grad til at danne baggrund for kliniske kvalitetsindikatorer, eftersom indikatorer skal følge kvalitetskriterier i patientforløbet, hvor der er potentiale for forbedring og mulighed for at handle på resultaterne. Kliniske retningslinjer er udviklet for at sikre høj, ensartet kvalitet i behandlingen og afspejler aktuel praksis og bygger oftest på systematiske litteraturgennemgange. I litteraturgennemgangen er således prioriteret kliniske retningslinjer. Der er søgt efter nyere retningslinjer i databaserne GIN, SIGN og TRIP samt PubMed, og i oversigter over retningslinjer ved NICE og SST, publiceret siden 2014. De anvendte databaser er valgt, da det vurderes at relevante retningslinjer indgår i disse. Systematisk søgning efter systematiske reviews og meta-analyser er udført i de tilfælde, hvor det er skønnet at evidensgrundlaget ikke er tilstrækkeligt afdækket i de identificerede retningslinjer. Primær litteratur med relevans for databasens fokusområde og de enkelte indikatorer er medtaget hvor styregruppen er bekendt med nyere originallitteratur, som ikke allerede indgår i sekundærlitteraturen. Søgestrategien og flow charts for hver enkelt indikator er præsenteret i bilag og er udført i henhold til RKKPs anbefalinger. For hver indikator er der i det følgende givet en beskrivelse af litteraturgennemgangen.

Evidensgraduering

Evidensvurdering er foretaget ud fra kendte og internationalt accepterede metoder. Kliniske retningslinjer er vurderet ud fra AGREE II (score 1-7, hvor højere score angiver god metodisk kvalitet) 21. Systematiske reviews er vurderet ud fra AMSTAR 2 (vurdering af sikkerheden af evidensen fra høj, moderat, lav til kritisk lav) 22. Der er givet en sammenfatning af sikkerheden af evidensen for den overordnede evidens for de enkelte indikatorer.

Evidensgrundlag for indikatorerne

Søgeresultat

Som anført i metode-afsnittet er der udført en separat systematisk søgning for hver kvalitetsindikator. Dog er der for søgning efter kliniske retningslinjer foretaget en samlet søgning, idet kliniske retningslinjer afdækker mange forskelligartede dele af udrednings- og behandlingsforløbet. Søgeresultatet er beskrevet nedenfor samt i de tilhørende bilag.

Indikator 1 Behandling i Regionsfunktion af patienter med incident manisk enkelepisode eller bipolar lidelse

Indikatorområde: Behandling i Regionsfunktion

Definition: Andelen af incidente patienter med nydiagnosticeret enkeltstående mani eller bipolar lidelse behandlet i Regionsfunktion

Type: Procesindikator

Baggrund for indikator: Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for Psykiatri, 2. oktober 2023 angiver at patienter med manisk enkeltepisode eller nyligt diagnosticeret bipolar lidelse, som ikke er sekundær til anden lidelse, skal behandles i specialiseret Regionsfunktion 15. Baggrunden herfor beskrives kort i det efterfølgende. Selvom sygdomsforløbet af bipolar lidelse er heterogent, er der evidens for gennemsnitlig klinisk progression, således at hver ny affektiv episode medfører 1) øget hyppighed og varighed af nye affektive episoder 2) lavere tærskel for udløsning af nye episoder og 3) formentlig øget forekomst af kognitive forstyrrelser og på længere sigt øget risiko for demens og nedsat funktionsniveau 9-11. Klinisk progression sammenfattes i en stadiemodell (staging model) som beskrevet af International Society for Bipolar Disorders Taskforce med inddeling af bipolar lidelse i forskellige stadier omfattende risiko-stadie, prodromal-stadie, første-episode-stadie, stadie med tilbagevendende episoder og stadie med tilbagevendende episoder med symptomer mellem episoder og endelig stadie med markante forstyrrelser i kognition og funktion 23. På trods af nuværende behandling er forekomsten af nye episoder efter en enkeltstående mani eller blandingsepisode høj blandt voksne såvel som børn og unge med mellem 40 og 60 % inden for et år 24. Som følge af denne viden synes tidlig intervention, der sigter mod at stoppe klinisk progression, intuitivt plausibelt.

Resume af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1) ^{19,25-34}, samt et systematisk review ³⁵.

I tre kliniske retningslinjer gives anbefalinger vedrørende organisering af behandlingen. I guideline for behandling af patienter med bipolar lidelse fra det engelske National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (AGREE II Kvalitet 7/7) anbefales, at diagnostisk vurdering og efterfølgende behandling af patienter med bipolar lidelse udføres i en service, der kan tilbyde hele spektret af farmakologiske, psykologiske, sociale, erhvervsmæssige og uddannelsesmæssige interventioner ²⁷. Herunder at der besiddes kompetencer til at yde alle tilbudte interventioner, såsom "tidlig intervention i psykoseteam, et specialiseret bipolart lidelsesteam eller et specialiseret integreret samfundsbaseeret team" ²⁷.

I guideline for behandling af patienter med affektive lidelser fra Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (AGREE II kvalitet 4/7) fra anbefales at "At specialiserede tjenester bør påtage sig diagnosen bipolar lidelse" ²⁹.

I guideline fra British Association for Psychopharmacology for behandling af patienter med bipolar lidelse (AGREE II kvalitet 3/7), nævnes vedr. adgang til tjenester og patientens og andres sikkerhed at "tidlig intervention er et meget ønskværdigt mål i håndteringen af unge mennesker med bipolar lidelse" ³¹.

En systematisk gennemgang af interventioner i det tidlige forløb af bipolar lidelse I eller II ved en rapport fra International Society for Bipolar Disorders Taskforce on Early intervention (AMSTAR 2: moderat sikkerhed af evidens) ^{12,35} konkluderer, at der er nogen evidens for at farmakologisk behandling er mere effektiv til at forhindre tilbagefald, når medicinen gives tidligere end senere i sygdomsforløbet. Tillige konkluderes, at selvom der er lovende indledende resultater, er der behov for flere undersøgelser af effekt og tolerabilitet af interventioner hos unge og voksne tidligt i sygdomsforløbet. Konklusionerne bygger bl.a. på danske studier. En dansk randomiseret undersøgelse, som indgik i den systematiske gennemgang, inkluderede patienter efter udskrivelse fra første, anden eller tredje indlæggelse med enkeltstående mani eller bipolar lidelse og fandt at et toårigt ambulant behandlingsforløb i en specialiseret Regionsklinik for affektive lidelser (Ambulatorium for Affektive Lidelser) med optimeret farmakologisk behandling og gruppebaseret psykoedukation bedrede langtidsprognosen med 40 % færre genindlæggelser, øget brug af stemningsstabiliserende lægemidler, som lithium og lamotrigin, og større patienttilfredshed, sammenlignet med standardbehandling i et alment ambulatorium ¹³. Cirka halvdelen af patienterne blev rekrutteret til studiet efter deres første indlæggelse med en enkeltstående mani/bipolar lidelse, og publicerede delanalyser viste, at effekten af interventionen var særligt udtalt blandt unge patienter i alderen 18 til 25 år ³⁶. Yderligere var de samlede direkte nettoomkostninger til behandling i klinikken 3.194 euro mindre pr. patient end for standardbehandling, når der tages hensyn til sparrede indlæggelser, med en besparelse på 11 % af omkostningerne til standardbehandling ¹³. Langtidsfollow-up over 16 år viser at effekten holder sig med færre antal indlæggelser og ambulante kontakter, færre selvmordsforsøg, øget brug af lithium og antipsykotika og samlet færre udgifter ved tidlig behandling i en specialiseret Regionsklinik for affektive lidelser sammenlignet med standardbehandling i kontrolgruppen ¹⁴. Endvidere har et dansk register-baseret kohortestudie vist at start med lithium efter første psykiatriske kontakt eller ved en enkeltstående mani/blandingsepisode er associeret med større sandsynlighed for lithium respons ³⁷. Endeligt tyder post hoc-analyser af randomiserede studier ³⁸ på at hhv. behandling med olanzapin ³⁹ og gruppebaseret psykoedukation i højere grad forebygger tilbagefald, når behandlingen startes tidligt i sygdomsforløbet ^{40,41}.

Konklusion: Baseret på Sundhedsstyrelsens Specialevejledning for Psykiatri, kliniske retningslinjer og et systematisk review fra International Society for Bipolar Disorders, samt et dansk randomiseret forsøg, kan det samlet konkluderes, at der fra et klinisk, organisatorisk og økonomisk synspunkt er god evidens, herunder særligt fra Danmark, for at patienter med manisk enkeltepisode eller nyligt diagnosticeret bipolar lidelse, som ikke er sekundær til anden lidelse, bør behandles i en specialiseret Regionsfunktion (evidensstyrke 1A).

Standard: ≥ 85% (baseret på styregruppekonsensus)

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 1 og bilag nr. 2.

Indikator 2 Interview med semistruktureret diagnostisk instrument

Indikatorområde: Udredning

Definition: Andelen af incidente patienter der interviewes med semistruktureret diagnostisk instrument (PSE, SCAN eller KIDDI-SADS for børn og unge)

Type: Procesindikator

Baggrund for indikator: En grundig psykopatologisk udredning af patienter med incident bipolar lidelse (dvs. patienter med nyopstået bipolar lidelse) er nødvendig for at kunne stille en valid diagnose. En korrekt psykopatologisk vurdering ændrer i sig selv ikke forløbet, men er en forudsætning for alle behandlingstiltag og dermed muligheden for at bedre prognosen. Udredningen skal foregå ved eller under supervision af en speciallæge i psykiatri, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri eller specialpsykolog. Ifølge ICD-10 kriterierne⁴² stilles diagnosen på baggrund af bedømmelse af psykopatologien og udelukkelse af anden organisk ætiologi. Formålet med psykopatologisk udredning er: 1) differentialdiagnostik i forhold til unipolar lidelse og psykotiske tilstande, herunder særlig skizofreni; og 2) at rette behandlingen specifikt mod de symptomer, som er til stede på det givne tidspunkt i forløbet af sygdommen. Der eksisterer flere diagnostiske instrumenter. Til de mest velundersøgte hører: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)⁴³ og DSM-5 SCID (Structured Clinical Interview for DSM disorders, dvs. sidstnævnte er ikke relevant i dansk klinisk praksis, hvor diagnosen stilles ud fra ICD-10)⁴⁴. Present State Examination (PSE) er det semistrukturerede interview, der indgår i SCAN. For SCAN er der påvist god overensstemmelse imellem forskellige bedømmere og ved test-retest for de diagnostiske hovedgrupper⁴⁵. Studierne er hovedsagelig udført i Europa og må antages at gælde for Danmark, som det også er bekræftet i et mindre dansk studie⁴⁶.

Resume af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1)^{19,25-34}.

Ingen af de inkluderede kliniske retningslinjer anbefalede et bestemt diagnostisk interview instrument, men to af retningslinjerne lægger vægt på den detaljerede gennemgang af symptomer og sygehistorie ved udredning og diagnostik af bipolar lidelse. I den engelske guideline fra det engelske National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (AGREE II Kvalitet 7/7) anføres at "Ved vurdering af mistanke om bipolar lidelse bør der foretages en fuldstændig psykiatrisk vurdering, der dokumenterer en detaljeret historie om stemningsleje, episoder med overaktivitet og nedsat hæmning eller andre episodiske og vedvarende ændringer i adfærd, symptomer mellem episoder, triggere af tidligere episoder og mønstre af tilbagefald og familiehistorie".²⁷

I retningslinjen fra Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) (AGREE II kvalitet 3/7) anføres ligeledes at "For at forbedre diagnosens nøjagtighed er det vigtigt, at klinikere nøje overholder diagnostiske kriterier i stedet for at stole på heuristik. Det er vigtigt at optage en omhyggelig psykiatrisk historie, herunder hos førstegradsslægtninge, med opmærksomhed på eventuelle mulige perioder med øget aktivitet, iritabilitet eller anden ændring i adfærd. Supplerende oplysninger fra venner og familiemedlemmer bør medtages hvor det er muligt."¹⁹

Konklusion: Incidente patienter med manisk enkeltepisode eller nyligt diagnosticeret bipolar lidelse bør udredes for psykopatologi og gennemgå et diagnostisk interview (SCAN, PSE eller Kiddie-SADS-PL for børn/unge) for at sikre korrekt diagnose (evidensstyrke 5).

Standard: $\geq 85\%$ af incidente patienter (baseret på styregruppekonsensus).

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 1.

Indikator 3 Vurdering af patienter med incident manisk enkelepisode eller bipolar lidelse for sociale støttebehov

Indikatorområde: Udredning.

Definition: Andelen af incidente patienter som vurderes for sociale støttebehov.

Type: Procesindikator.

Baggrund for indikator: Ved første kontakt til sygehuspsykiatrien i Danmark har patienter med bipolar lidelse sammenlignet med den generelle befolkning lavere uddannelsesniveau, beskæftigelsesgrad og indkomst og er sjældnere samboende eller gift ⁴. Bipolar lidelse er således en sygdom, som for en del patienter betyder, at de i en kortere eller længere periode har behov for sociale støtteforanstaltninger. Dette kan blandt andet foregå ved samtale med en socialrådgiver eller sagsbehandler. Der kan være tale om både akutte og mere langsigtede støtteforanstaltninger som fx hjælp til ændrede boligforhold, økonomisk hjælp til indkøb af medicin, uddannelsesmæssig vejledning, revalidering og ansøgning om førtidspension. Af disse grunde skønnes det af afgørende betydning, at patienternes sociale støttebehov vurderes af en socialrådgiver/sagsbehandler.

Resumé af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1) ^{19,25-34}, samt et systematisk review fra 2018 ⁴⁷.

I to kliniske retningslinjer gives anbefalinger vedr. vurdering af sociale støttebehov. I retningslinjerne af hhv. Japanese Society of Mood Disorders (JSMD) (AGREE II kvalitet 4/7) ²⁶ og NICE (AGREE II kvalitet 7/7) ²⁷ lægges vægt på en vurdering af sociale vanskeligheder og funktion. Retningslinjen fra Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (AGREE II kvalitet 4/7) anbefaler, at vurdering af behov for social støtte ikke kun bør adresseres som en del af en indledende vurdering, men at patientens adgang til social støtte bør gennemgås og evalueres over tid.

Et systematisk review fra 2018 undersøgte evidensen for sammenhængen mellem ensomhed og opfattelse af social støtte og kliniske og funktionelle outcomes blandt patienter med psykiske lidelser (AMSTAR 2: høj sikkerhed af evidens) ⁴⁷. Der blev inkluderet i alt fire studier af patienter med bipolar lidelse, som viste at opfattelse af lav social støtte var associeret med flere depressive symptomer og nedsat funktionsniveau over tid samt længere tid til recovery. Blandt patienter i remission var en opfattelse af lav social støtte associeret med øget risiko for en ny episode med mani eller depression efter et år.

Konklusion: Patienter med incident bipolar lidelse bør være løbende i kontakt med socialrådgiver eller sagsbehandler for at sikre, at patienten opnår den nødvendige sociale støtten (Evidensstyrke 2A).

Standard: $\geq 85\%$ (baseret på styregruppekonsensus).

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 3.

Indikator 4 Behandling med gruppe-baseret psykoedukation

Indikatorområde: non-farmakologisk behandling

Definition: Andelen af incidente patienter, der påbegynder manualiseret gruppe-baseret psykoedukation.

Type: Procesindikator

Baggrund for indikator: Gruppe-baseret psykoedukation udgør en vigtig del af behandlingen af bipolar lidelse. Hovedelementer er læring om sygdommen og dens behandling, tidlige advarselstegn, stressorer og mestringsstrategier. Det gruppebaserede format muliggør erfaringsudveksling mellem deltagerne og er et vigtigt element i forhold til at opnå accept af sygdommen og i at udvikle personligt tilpassede strategier der øger oplevelsen af mestring.

Resumé af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1)^{19,25-34}, samt 6 systematiske reviews^{35,48-52}.

Tre kliniske retningslinjer giver anbefalinger vedrørende psykoedukation. Retningslinjen fra Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (AGREE II kvalitet 4/7) anbefaler at alle patienter tilbydes gruppe-baseret psykoedukation, som man anser for essentielt i den langsigtede behandling af bipolar lidelse²⁹.

I retningslinjen fra Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) (AGREE II kvalitet 3/7) anbefales som del af vedligeholdelsesbehandling psykoedukation til alle patienter mhp. at forebygge episoder, særligt ved sygdomsdebut¹⁹.

I retningslinjen fra British Association for Psychopharmacology for behandling af patienter med bipolar lidelse (AGREE II kvalitet 3/7) anbefales, at forbedring af behandlingen kan opnås med psykoedukation særligt tidligt i sygdomsforløbet, idet dette kan informere og supplere den medicinske behandling³¹.

Antallet af sessioner i gruppe-baseret psykoedukation varierer mellem 10 og 21 sessioner⁵³.

Et systematisk review af interventioner tidligt i sygdomsforløbet ved bipolar lidelse rapporterede at ét studie fandt at gruppe-baseret psykoedukation reducerede risikoen for en ny episode sammenlignet med en støttende terapeutisk intervention (AMSTAR 2: moderat sikkerhed af evidens)³⁵. Et systematisk review af psykoedukation ved bipolar lidelse, der inkluderede otte studier af gruppe-baseret psykoedukation, konkluderede at patienter der modtog psykoedukation havde længere mellem sygdomsepisoder, bedre adhærens til farmakologisk behandling og færre indlæggelser sammenlignet med patienter der modtog kontrolintervention (AMSTAR 2: lav sikkerhed af evidens)⁴⁸. Et systematisk review med netværks meta-analyse af psykologiske interventioner ved bipolar lidelse, der inkluderede 9 studier af individuel eller gruppe-baseret psykoedukation med data vedrørende risiko for ny episode, fandt at psykoedukation som helhed reducerede risikoen for tilbagefald i forhold til vanlig behandling (AMSTAR 2: moderat sikkerhed af evidens)⁴⁹. Et andet systematisk review med meta-analyse af psykologiske interventioner ved bipolar lidelse, der inkluderede 12 studier af psykoedukation, fandt at psykoedukation reducerede graden af non-adhærens til medicinsk behandling og øgede funktionsevnen, men ikke reducerede risikoen for ny episode (AMSTAR 2: moderat sikkerhed af evidens)⁵⁰. Et systematisk review med meta-analyse, der inkluderede 5 studier af gruppe-baseret psykoterapi fandt ikke at interventionen reducerede risikoen for ny episode sammenlignet med vanlig behandling (AMSTAR 2: moderat sikkerhed af evidens)⁵¹. Endelig fandt et systematisk review med meta-analyse af psykoedukation ved bipolar lidelse inkluderende 9 lodtrækningsforsøg at psykoedukation reducerede risikoen for ny episode sammenlignet med vanlig behandling eller placebo (AMSTAR 2: lav sikkerhed af evidens)⁵².

Konklusion: Patienter med incident bipolar lidelse bør tilbydes gruppe-baseret psykoedukation (evidensstyrke 1A).

Standard: $\geq 85\%$ (baseret på styregruppekonsensus).

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 4.

Indikator 5 Andelen af patienter med type 1 bipolar lidelse som får lithium

Indikatorområde: Farmakologisk behandling.

Definition: Andelen af patienter med type-1-bipolar, som får lithium (ATC kode: N05AN).

Type: Procesindikator.

Baggrund for indikator: Lithium anbefales i flere nationale og internationale retningslinjer som førstevalg i vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse.

Resumé af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1)^{19,25-34}, herunder en dansk National Klinisk Anbefaling for farmakologisk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse, der er under udarbejdelse, hvori indgår netværks meta-analyse²⁵.

Lithium anbefales som 1. valg i vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse fremfor andre lægemidler^{25,27,29,31,32} eller som 1. valg blandt flere lægemidler^{19,26,28,30}.

En National Klinisk Anbefaling for farmakologisk vedligeholdelsesbehandling af bipolar lidelse aktuelt under udarbejdelse af Sundhedsstyrelsen bygger på den hidtil største netværks meta-analyse på området. I meta-analysen indgik 43 studier med i alt 9723 deltagere²⁵. I 83% af studierne indgik patienter med bipolar lidelse 1 og i yderligere 12% af studierne var typen ikke specificeret. Netværks meta-analysen viste, at behandling med lithium er forbundet med nedsat risiko for såvel ny episode overordnet og nedsat risiko for depression og mani sammenlignet med ingen behandling, mens der ikke var øget forekomst af alvorlige skadevirkninger.

Sammenlignet med øvrige lægemidler kan der gives svag anbefaling for behandling med lithium som 1. valg i vedligeholdelsesbehandlingen af bipolar lidelse frem for andre lægemidler, baseret på resultaterne af netværks meta-analysen samt parvise meta-analyser, der inkluderede i alt 14 gavnlige og skadelige outcomes.

Der indgik få studier blandt patienter med bipolar lidelse type 2 alene, og samtidig ikke nogen sikker forskel i resultater mellem studier af patienter med type 1 og type 2. Samlet set er evidensgrundlaget for vedligeholdelsesbehandling af patienter med bipolar lidelse type 2 sparsomt.

Konklusion: Patienter med bipolar lidelse, type1, bør have lithium vedligeholdelsesbehandling som førstevalg. Baseret på internationale kliniske retningslinjer og en dansk National Klinisk Anbefaling hvori indgår et systematisk review med netværks meta-analyse (evidensstyrke 1A).

Standard: $\geq 70\%$ (baseret på styregruppekonsensus)

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 1.

Indikator 6 Måling af lithium kontrolprøver

Indikatorområde: Farmakologisk behandling.

Definition: Andelen af patienter, der får taget lithium kontrolprøver bestående af EKG, TSH, plasma kreatinin, plasma calcium og plasma lithium, minimum hver 6. måned.

Type: Procesindikator.

Baggrund for indikator: Lithium er et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks; derfor er omhyggelig terapeutisk lægemiddelovervågning nødvendig for at maksimere effekt og minimere bivirkninger og risiko for forgiftning⁵⁴. Således er regelmæssig monitorering af patienter i behandling med lithium nødvendig mhp. tidlig identifikation af patienter med (potentielle) bivirkninger og for optimal dosering⁵⁵⁻⁵⁸.

Der er høj intra- og inter-patient-variabilitet i dosis-koncentrationsforhold, og eksterne faktorer, herunder lægemiddel-lægemiddel-interaktioner, temperatur og væske- og elektrolytindtag kan påvirke lithium-serumniveauer⁵⁹⁻⁶¹. Der er i Danmark praksis for at lithiumkontrolprøver omfatter EKG, plasma lithium, plasma calcium samt mål for thyroideafunktion og nyrefunktion⁶².

Resumé af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1)^{19,25-34}.

I to af retningslinjerne gives anbefalinger vedrørende kontrol ved lithium behandling, herunder at lithiumkontrolprøver bør tages regelmæssigt. Således anføres det i CANMAT¹⁹ og NICE²⁷ retningslinjerne, at prøverne bør omfatte vurdering af nyrefunktionen og thyroideafunktion samt måling af plasma-calcium, og at dette bør udføres minimum årligt.

Det er ikke skønnet relevant at foretage systematisk litteratursøgning, idet det vurderes, at grundlaget for indikatoren i vidt omfang må baseres på gældende farmakologisk viden. Der er derudover suppleret med evidens fra kliniske studier og systematiske oversigter kendt af styregruppen og via referencelister til disse.

Registerbaserede data viser at lithiumforgiftning (defineret som serum-lithium >1.0 mmol/L) er sjældent under langtidsbehandling⁶³. Anbefalinger vedrørende optimale lithiumserumniveau er generelt 0,6 og 0,8 mmol/L til vedligeholdelsesbehandling⁶⁴. Under manisk og depressiv fase kan der være indikation for behandling med højere eller lavere se-lithium niveauer⁶⁴.

Udover monitorering af lithium serumniveau er klinisk monitorering og monitorering af fysiske og laboratorieparametre påkrævet.

Ældre studier har peget på at langvarig behandling med lithium muligvis er forbundet med et gradvist fald i estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR)⁶⁵, hvilket nyere og større studier ikke har kunne bekræfte. Således viser adskillige nyere, herunder danske registerbaserede langtidsstudier, at langvarig behandling med lithium ikke medfører kronisk nyresygdom⁶⁶⁻⁶⁹ eller stigende eGFR⁶⁸. Forklaringen på de bedre resultater i nyere tid er formentligt, at de er et resultat af forbedret lithium monitorering og fokus på anbefalede serumniveauer (fortrinsvis 0,6-0,8 mmol/L) sammenlignet med perioden fra 1960'erne til 1980'erne, hvor lithium generelt blev doseret højere⁶⁷. En yderligere grund til lithium monitorering er at et fald i eGFR kan øge risikoen for lithiumforgiftning⁶³.

Forekomsten af klinisk hypothyroidisme er øget hos patienter behandlet med lithium sammenlignet med placebo⁷⁰ og andre stemningsstabiliserende midler, herunder lamotrigin og valproat⁷¹. Men justering for detektionsbias i form af hyppig testning med blodprøver for hypothyroidisme før og under lithiumbehandling reducerer forskellen i incidensen af hypothyroidisme mellem lithium og andre

psykotrope midler ⁷¹. Lithium-induceret hypothyroidisme bør ikke udelukke fortsat ordination af lithium, især i betragtning af, at hypothyroidisme let kan behandles med thyroxin ⁷².

En 10 % højere værdi af parathyroidhormon (PTH) og calcium blev fundet i en meta-analyse, der sammenligner patienter, der brugte lithium, med raske kontroller eller psykiatriske patienter, der ikke var behandlet med lithium ⁷⁰. Disse forhøjelser kan stimulere patologiske ændringer, der fører til forekomsten af hyperplasi eller parathyreoideaadenomer ⁷⁰.

Lithium kan medføre EKG ændringer som f.eks. arytmier og forlænget QTc interval ⁷³.

En nyere meta-analyse konkluderer at behandling med lithium ikke resulterer i vægtøgning ⁷⁴.

Sundhedsstyrelsens gældende vejledning om behandling med psykofarmaka foreskriver, at patienter i lithiumbehandling skal monitoreres hver 3. til 6. måned med måling af plasmakonzentrationsmåling af lithium og måling af kreatinin. Serum-calcium og TSH skal monitoreres årligt ⁷⁵.

Konklusion: Patienter i behandling med lithium bør have taget lithium kontrolprøver minimum hver 6. måned. Baseret på farmakologiske forhold, kliniske retningslinjer, udvalgte kliniske studier, samt gældende vejledning fra Sundhedsstyrelsen (evidensstyrke 2B).

Standard: $\geq 95\%$ (baseret på styregruppekonsensus)

Søgestreng og søgestrategi: Se bilag 1.

Indikator 7 Måling af LDL-kolesterol og HbA1C hos patienter i antipsykotisk behandling

Indikatorområde: Farmakologisk behandling

Definition: Andelen af patienter i antipsykotisk behandling, der får målt LDL-kolesterol og HbA1c en gang årligt.

Type: Procesindikator

Baggrund for indikator: Patienter med bipolar lidelse har i sammenligning med baggrundsbefolkningen et væsentligt dårligere fysisk helbred ⁷⁶ og en betydelig reduceret forventet livslængde ⁷⁷. Den øgede mortalitet skyldes i mindre grad selvmord og i højere grad fysiske sygdomme med gradvis debut i den tidlige voksenalder ⁶, herunder særlig kardiovaskulære sygdomme ⁷⁸ (CVD) og diabetes ⁷⁷. Baggrunden for den øgede risiko for CVD er multifaktoriel og inkluderer både genetiske faktorer, livsstilsfaktorer, bivirkninger ved medicinering ⁷⁹ såvel som specifik sygdom. Blandt sygdommene kan nævnes fedme, diabetes mellitus, dyslipidæmi og hypertension ⁷⁷. Behandling med antipsykotika er associeret med udvikling af dysmetabolisme, som især er udtalt for olanzapin og quetiapin ⁸⁰. Olanzapin øger HbA1c, kolesterol og vægt (moderat/stor effektstørrelse), asenapin øger faste glucose (lille effektstørrelse) og quetiapin/cariprazin og risperidon øger vægt (lille/moderat effektstørrelse) ⁸¹. Disse bivirkninger skal imidlertid sammenholdes med at langtidsbehandling med anden-generations antipsykotika er associeret med lavere mortalitet sammenlignet med ingen behandling med antipsykotika iht. registerbaserede data ⁸².

Resumé af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1) ^{19,25-34}.

To retningslinjer giver anbefalinger vedrørende kontrol af metaboliske parametre, herunder ved behandling med antipsykotika. I retningslinjen fra RANZCP anbefales det hos patienter i behandling med antipsykotika at måle vægt månedligt de første tre måneder af behandlingen og derefter hver 3 måned, suppleret med måling af blodtryk, faste blodsukker og lipidprofil efter 3 og 6 måneder og derefter årligt ²⁹. I retningslinjen fra NICE anbefales det, at der hos alle patienter med bipolar lidelse, uanset behandling, minimum årligt kontrolleres vægt eller BMI, fysisk aktivitetsniveau, kardiovaskulær status, herunder puls og blodtryk, metabolisk status, herunder fastende blodsukker eller glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) og blodlipidprofil ²⁷.

Sundhedsstyrelsens gældende vejledning om behandling med psykofarmaka foreskriver, at patienter i behandling med antipsykotika skal monitoreres med måling vægt inden opstart, senest efter tre måneder og herefter årligt så længe behandlingen pågår, og hyppigere og evt. suppleret med måling af lipider såfremt der observeres vægtøgning eller der behandles med antipsykotika med en høj metabolisk risikoprofil ⁷⁵.

Konklusion: Patienter med bipolar lidelse i antipsykotisk behandling bør få målt LDL-kolesterol og HbA1c mindst en gang årligt (evidensstyrke 5). Baseret på kliniske retningslinjer samt Sundhedsstyrelsens gældende vejledning.

Standard: ≥ 90% (baseret på styregruppekonsensus)

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 1.

Indikator 8 Vurdering af sværhedsgrad af depression eller mani hos indlagte patienter

Indikatorområde: Indlæggelser

Definition: Andelen af indlæggelser med vurdering af sværhedsgrad af depression ved HAM D17 eller mani ved MAS/YMRS inden 7 dage fra indlæggelsesdato.

Type: Procesindikator

Baggrund for indikator: En evidensbaseret behandling af indlagte patienter med bipolar lidelse med aktuel depression eller mani forudsætter vurdering af tilstandens sværhedsgrad. Dels er behandlingsvalg betinget af tilstandens sværhedsgrad, dels er en løbende vurdering af sværhedsgraden afgørende ift. at vurdere behandlingseffekt og behov for evt. ændring af behandlingen.

Resumé af evidensgrundlag:

Den systematiske litteratursøgning identificerede 11 kliniske retningslinjer, publiceret i perioden 2014 til 2024 (Figur 1) ^{19,25-34}. Derudover fandtes det hensigtsmæssigt, med baggrund i emnets kompleksitet, at evidensgrundlaget hvilede på litteratur kendt af forfatterne og målrettede litteratursøgninger.

Vurdering af sværhedsgrad af depression

Hamiltons depressionsskala, udviklet af Max Hamilton i 1960, er et særdeles anvendt interviewinstrument til at vurdere sværhedsgraden af depressive symptomer ⁸³, uden at den udgør en "guldstandard" til dette formål ⁸⁴. Hamiltons depressionsskala findes i flere udgaver, men de mest udbredte udgaver er henholdsvis 6 eller 17 items ^{85,86}. Da Hamiltons depressionsskala skal anvendes til monitorering af depressionens sværhedsgrad, er det vigtigt, at HAM-D17-scoren afspejler ændring i patientens symptomatologi, og ikke i den måde, interview foretages og tolkes af rateren. For at sikre test-retest og Interrater-reliabilitet er det altså nødvendigt at foretage regelmæssige samratings, dvs. undervisningssessioner, hvor en patient interviewes af en behandler, men svarene scores af alle deltagerne. Dette bevirker, at anvendelsen af HAM-D17 er forbundet med visse organisationsstrukturelle krav, idet sådanne samrating-grupper skal etableres, og de enkelte interviewere skal optrænes til at score pålideligt ^{87,88}. HAM-D17s psykometriske egenskaber gør, at den fulde skala er mindre velegnet til at bestemme sværhedsgraden af depression ⁸⁹, mens en subskala (HAM-D6) har vist sig at være et unidimensionelt og validt mål for depressionssværhedsgraden ⁹⁰⁻⁹². Valget af HAM-D17 afspejler, at HAM-D6 er indeholdt heri, og man dermed har et validt mål for sværhedsgrad. Derudover har man i styregruppen lagt vægt på, at de øvrige items, der indgår i HAM-D17, afspejler væsentlige kliniske parameter, det er vigtige at klarlægge for den enkelte patient både mht. behandling og pleje ⁹³. Tillige er det tillagt betydeligt vægt at HAM-D17 indgår som indikator i Depressionsdatabasen, hvilket letter implementering og muliggør sammenligning på tværs af databaser. Styregruppen har i første omgang og af hensyn til den landsdækkende gennemførlighed (feasibility) valgt, at HAM-D17 skal udfyldes ved indlæggelse for bipolar depression (og ikke også ved udskrivelse eller ambulant). Standarden med hensyn til udførelse af HAM-D17 sættes højt, da indikatorgruppen påtænker en resultatindikator inden for dette område på sigt, dvs. en indikator, der konkret måler på udviklingen i sværhedsgraden af depression.

Med HAM-D17 kan effekt af behandlingen vurderes på flere måder: Både ved et fald i antal point (kontinuert udfald) eller i dikotome udfald som "respons" og "remission", der henholdsvis er karakteriseret ved et fald i HAM-D17 sumscore på 50% eller en score på ≤ 7 point ^{94,95}. Målebaseret behandling, hvor man hyppigt og systematisk måler sværhedsgraden af depression gennem et forløb, og proaktivt tilpasser behandlingen ^{96,97}, har i randomiserede kontrollerede studier vist lovende resultater, idet sandsynlighed for at opnå respons på behandlingen øges, og respons opnås på kortere tid end ved "treatment as usual" ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Sammenfatning af evidens vedrørende Hamiltons depressionsskala:

- Hamiltons depressionsskala kan anvendes til monitorering af depressionens sværhedsgrad (evidensstyrke 1B), og HAM-D6 er et bedre mål for sværhedsgraden end HAM-D17 (evidensstyrke 1A).
- Udførsel af Hamiltons depressionsskala ved start af indlæggelse forbedrer monitoreringsmulighederne (evidensstyrke 5).
- Målebaseret behandling af depression er forbundet med et bedre behandlingsresultat (evidensstyrke A).

Konklusion: Patienter indlagt med bipolar depression bør få foretaget vurdering af sværhedsgrad af depression ved HAM D17 inden 7 dage fra indlæggelsesdato (evidensstyrke A)

Standard: $\geq 90\%$ (baseret på styregruppekonsensus)

Søgestreng: se bilag nr. 1.

Vurdering af sværhedsgraden af mani

Youngs maniskala (YMRS) og Bech-Rafaelsens maniskala (MAS) er udviklet samtidigt omkring 1978 og begge anvendes til at vurdere sværhedsgraden af maniske symptomer. Overordnet er de to skalaer meget ens, begge med 11 items, heraf med 10 ens items, som også beskrevet i Per Bechs bog: *Ratingscales for psychopathology, Health Status and Quality of Life*, 1993¹⁰¹. De 2 items, som er forskellige, er at YMRS har item for tankemylder (sprog/tankeforstyrrelser, observeres ved samtalen) og MAS har item for arbejde eller øvrige daglige aktiviteter (lidt mere anamnestisk/subjektivt). Der er kun publiceret en enkel og ikke engelsk sproget videnskabelig artikel, som har undersøgt de to skalaer på samme kliniske patient data¹⁰². Begge skaler udviste tilfredsstillende reliabilitet og validitet og blev vurderet nemme at anvende (feasible)¹⁰².

Der er stor forskel i anvendelsen, internationalt (02.07.2024, PubMed søgning på "Young Mania Rating Scale" resulterer i 1763 hits, mens søgning på Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale resulterer i 72 hits) og i Danmark (YMRS giver 49 hits, mens MAS giver 14 hits). Imidlertid er der forskellig praksis i de fem regioner i Danmark, således at nogle regioner har praksis for brug af den ene og andre for brug af den anden skala.

Youngs maniskala

Youngs maniskala er en 11-punkts kliniker-administreret rating skala¹⁰³. YMRS har god reliabilitet, validitet og sensitivitet¹⁰³. Der er kan opnås høj korrelation mellem scoring for to uafhængige klinikere på både den samlede score (0,93) og scores for individuelle items (0,66 til 0,92)¹⁰³. Totalscore for YMRS korrelerer i høj grad med en uafhængig global vurdering og med scores fra to andre mani-vurderingsskalaer, administreret samtidigt¹⁰³. Den samlede score for YMRS er standardiseret, således at score mellem 16-22 indikerer hypomani, score mellem 23-31 indikerer moderat mani, og scorer mellem 32-60 indikerer svær mani. Scoren korrelerer med antallet af efterfølgende dage med hospitalsindlæggelse. YMRS er i stand til statistisk at differentiere patienter før og efter to ugers behandling og skelne mellem sværhedsgrader af mani baseret på global vurdering¹⁰³.

Bech-Rafaelsens maniskala (MAS)

Undersøgelser af den interne validitet af MAS med faktoranalyse og latent strukturanalyse (Rasch-analyse) har vist, at total score for de 11 items er statistisk tilstrækkelig til at vurdere sværhedsgraden af maniske tilstande¹⁰⁴. Den samlede score for MAS er standardiseret, således at score under 15 indikerer hypomani, score omkring 20 indikerer moderat mani, og scorer omkring 28 indikerer svær mani. Inter-observatør-reliabiliteten er høj i en række undersøgelser udført i forskellige lande¹⁰⁴. Med MAS har man kunnet

detektere effekter af behandling med antipsykotika ved ultrakort behandling af svær mani, og med lithium og antikonvulsiva i kortvarig behandling af moderat mani ¹⁰⁴.

Kun én af de identificerede retningslinjer indeholdt anbefalinger vedrørende vurdering af sværhedsgraden af depressive og maniske symptomer. En dansk retningslinje for behandling af bipolar lidelse udarbejdet i regi af Danske Regioner anbefaler således ³², at der i monitorering af behandlingens effekt, bør anvendes formaliserede rating skalaer, som f.eks. HAM-D17 for depressive symptomer og YMRS for maniske symptomer.

Konklusion: Patienter indlagt med mani bør få foretaget vurdering af sværhedsgrad af mani med Young Rating Scale eller Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale inden 7 dage fra indlæggelsesdato (evidensstyrke 3A). Baseret på klinisk retningslinje, systematiske oversigter, psykometriske studier og randomiserede studier.

Standard: $\geq 90\%$ (baseret på styregruppekonsensus).

Søgestreng og søgestrategi: se bilag nr. 1.

Referencer

1. Kessing LV. Epidemiology of mood disorders. In: Goodwin GM, Geddes JR, eds. *The New Oxford Textbook of Psychiatry*. Third Edition ed. Oxford University Press (UK); 2017.
2. Lai J, Li S, Wei C, et al. Mapping the global, regional and national burden of bipolar disorder from 1990 to 2019: trend analysis on the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Psychiatry*. Feb 2024;224(2):36-46. doi:10.1192/bjp.2023.127
3. Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O'Sullivan AK, Tohen M. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:481-497. doi:10.2147/ceor.S259338
4. Sletved KSO, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M, Kessing LV. Socio-economic functioning in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings - results from a nation-wide population-based longitudinal study. *Psychological Medicine*. 2023 2023;53(3):706-713. Pii s0033291721002026. doi:10.1017/s0033291721002026
5. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 8/2015 2015;17(5):543-548. Not in File.
6. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 7/15/2015 2015;180:142-147. Not in File.
7. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One*. 2011 2011;6(9):e24597. Not in File.
8. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 9/2013 2013;70(9):931-939. Not in File.
9. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1/2017 2017;135(1):51-64. Not in File. doi:10.1111/acps.12667 [doi]
10. Kessing LV. Longitudinal course and clinical progression in bipolar disorder – an updated systematic review. In: Passos I, Berk M, Kapczinski F, eds. *Bipolar Disorder - An Evidence-Based Clinical Guide*. 2024.
11. López-Villarreal A, Sánchez-Morla EM, Jiménez-López E, et al. Progression of the functional deficit in a group of patients with bipolar disorder: a cluster analysis based on longitudinal data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Dec 2020;270(8):947-957. doi:10.1007/s00406-019-01050-9
12. Ratheesh A, Hett D, Raiman J, et al. A systematic review of interventions in the early course of bipolar disorder I or II: A report of the International Society for Bipolar Disorders Taskforce on early intervention. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2023;11doi:10.1186/s40345-022-00275-3
13. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. Mar 2013;202(3):212-9. doi:10.1192/bjp.bp.112.113548
14. Munkholm K, Kessing LV. Early specialised treatment for bipolar disorder: Long-term follow-up from the early intervention in affective disorders (EIA) randomised controlled trial. *Acta psychiatrica Scandinavica*. Jun 2 2024;doi:10.1111/acps.13716
15. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Psykiatri. 2023.
16. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. Dec 5 2020;396(10265):1841-1856. doi:10.1016/s0140-6736(20)31544-0
17. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 3/2016 2016;18(2):174-182. Not in File. doi:10.1111/bdi.12371 [doi]
18. Shuy YK, Santharan S, Chew QH, Sim K. International Trends in Lithium Use for Pharmacotherapy and Clinical Correlates in Bipolar Disorder: A Scoping Review. *Brain Sci*. Jan 20 2024;14(1)doi:10.3390/brainsci14010102
19. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. Mar 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609
20. (RADS) RfAaDS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af bipolar lidelse. <https://www.regioner.dk/media/1903/beh-bipolar-okt-2015-221233.pdf>. Updated 2015. Accessed 11/18/2015, 2015. http://www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger/~/_media/2DCA28127D004C4294342F7279E63252.ashx

21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010/12/01/ 2010;63(12):1308-1311. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.001>
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. Sep 21 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
23. Kupka R, Duffy A, Scott J, et al. Consensus on nomenclature for clinical staging models in bipolar disorder: A narrative review from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Staging Task Force. *Bipolar Disord*. Nov 2021;23(7):659-678. doi:10.1111/bdi.13105
24. Kessing LV, Andersen PK, Vinberg M. Risk of recurrence after a single manic or mixed episode - a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. Feb 2018;20(1):9-17. doi:10.1111/bdi.12593
25. Farmakologisk vedligeholdelsesbehandling af patienter med bipolar lidelse (In progress (2024)).
26. Kato T, Ogasawara K, Motomura K, et al. Practice Guidelines for Bipolar Disorder by the JSMD (Japanese Society of Mood Disorders). *Psychiatry and clinical neurosciences*. Aug 28 2024;doi:10.1111/pcn.13724
27. Bipolar disorder assessment and mangement GC185 (2023).
28. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER (2023).
29. Malhi GS, Bell E, Bassett D, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. Jan 2021;55(1):7-117. doi:10.1177/0004867420979353
30. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. Feb 1 2017;20(2):180-195. doi:10.1093/ijnp/pyw109
31. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. Jun 2016;30(6):495-553. doi:10.1177/0269881116636545
32. Guideline for the pharmacological treatment of patients with bipolar disorder (2015).
33. National klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse - supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression (2014).
34. Management of Bipolar Disorder in Adults (Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia) (2014).
35. Ratheesh A, Hett D, Raiman J, et al. A systematic review of interventions in the early course of bipolar disorder I or II: a report of the International Society for Bipolar Disorders Taskforce on early intervention. *Int J Bipolar Disord*. Jan 3 2023;11(1):1. doi:10.1186/s40345-022-00275-3
36. Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? *J Affect Disord*. 1/2014 2014;152-154:403-408. Not in File.
37. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 9/2014 2014;205(3):214-220. Not in File.
38. Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. May 1 2018;175(5):411-426. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17090972
39. Berk M, Brnabic A, Dodd S, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. Feb 2011;13(1):87-98. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x
40. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 3/2009 2009;194(3):260-265. Not in File.
41. Morriss R, Lobban F, Riste L, et al. Clinical effectiveness and acceptability of structured group psychoeducation versus optimised unstructured peer support for patients with remitted bipolar disorder (PARADES): a pragmatic, multicentre, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry*. Nov 2016;3(11):1029-1038. doi:10.1016/s2215-0366(16)30302-9
42. Organization WH. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. World Health Organisation; 1992.
43. Wing JK, Babor T, Brugha T, et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 6/1990 1990;47(6):589-593. Not in File.
44. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. Aug 1992;49(8):624-9. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820080032005

45. Rijnders CA, van den Berg JF, Hodiamont PP, et al. Psychometric properties of the schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN-2.1). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. Aug 2000;35(8):348-52. doi:10.1007/s001270050249
46. Mors O, Vedel Sorenson L. Incidence and comorbidity of psychiatric disorders from a well-defined catchment area in Denmark. *European Psychiatry* <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/incidence-and-comorbidity-of-psychiatric-disorders-from-a-welldefined-catchment-area-in-denmark/2B519A608E6DC1B8354E7DDC7D725008>. 1993;
47. Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B, Ma R, Johnson S. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC psychiatry*. May 29 2018;18(1):156. doi:10.1186/s12888-018-1736-5
48. Rabelo JL, Cruz BF, Ferreira JDR, Viana BM, Barbosa IG. Psychoeducation in bipolar disorder: A systematic review. *World J Psychiatry*. Dec 19 2021;11(12):1407-1424. doi:10.5498/wjp.v11.i12.1407
49. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, et al. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Feb 1 2021;78(2):141-150. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2993
50. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry*. May 2017;210(5):333-341. doi:10.1192/bjp.bp.116.195321
51. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Mar 2016;208(3):213-22. doi:10.1192/bjp.bp.114.157123
52. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. Jun 2015;17(4):349-62. doi:10.1111/bdi.12287
53. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60(4):402-407. doi:<https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.402>
54. Nederlof M, Heerdink ER, Egberts ACG, et al. Monitoring of patients treated with lithium for bipolar disorder: an international survey. *Int J Bipolar Disord*. Apr 14 2018;6(1):12. doi:10.1186/s40345-018-0120-1
55. Kirkham E, Bazire S, Anderson T, Wood J, Grassby P, Desborough JA. Impact of active monitoring on lithium management in Norfolk. *Ther Adv Psychopharmacol*. Oct 2013;3(5):260-5. doi:10.1177/2045125313486510
56. Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder--a review? *Bipolar Disord*. Mar 2008;10(2):231-7. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00475.x
57. Aral H, Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment--a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf*. Jul 2008;70(3):349-56. doi:10.1016/j.ecoenv.2008.02.026
58. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med*. May 2017;32(4):249-263. doi:10.1177/0885066616651582
59. Amdisen A. Serum concentration and clinical supervision in monitoring of lithium treatment. *Ther Drug Monit*. 1980;2(1):73-83. doi:10.1097/00007691-198001000-00009
60. Huang HC, Chang YL, Lan TH, Chiu HJ, Liu WM, Lee TJ. Prediction of optimal lithium doses for Taiwanese psychiatric patients. *J Clin Pharm Ther*. Apr 2008;33(2):115-21. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00888.x
61. Wilting I, Movig KL, Moolenaar M, et al. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. *Bipolar Disord*. Jun 2005;7(3):274-80. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00199.x
62. Kessing LV, Straszek SPV. Lithiumsalte. Accessed 10 October, 2024. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/244000>
63. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. Jun 2004;65(6):850-6. doi:10.4088/jcp.v65n0618
64. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiummeter: Version 2.0. *Bipolar Disord*. 12/2016 2016;18(8):631-641. Not in File. doi:10.1111/bdi.12455 [doi]
65. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J Bipolar Disord*. Dec 2017;5(1):27. doi:10.1186/s40345-017-0096-2
66. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease - a nation-wide population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2015 2015;72(12):1-10. Not in File.

67. Nielsen RE, Kessing LV, Nolen WA, Licht RW. Lithium and Renal Impairment: A Review on a Still Hot Topic. *Pharmacopsychiatry*. Sep 2018;51(5):200-205. doi:10.1055/s-0043-125393
68. Bosi A, Clase CM, Ceriani L, et al. Absolute and Relative Risks of Kidney Outcomes Associated With Lithium vs Valproate Use in Sweden. *JAMA network open*. Jul 3 2023;6(7):e2322056. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.22056
69. Kessing LV, Knudsen MB, Rytgaard HCW, Torp-Pedersen C, Berk M. Lithium versus anticonvulsants and the risk of physical disorders - Results from a comprehensive long-term nation-wide population-based study emulating a target trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. Jul 2024;84:48-56. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.04.009
70. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Feb 25 2012;379(9817):721-8. doi:10.1016/s0140-6736(11)61516-x
71. Lambert CG, Mazurie AJ, Lauve NR, et al. Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. *Bipolar Disord*. May 2016;18(3):247-60. doi:10.1111/bdi.12391
72. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. Dec 2016;4(1):27. doi:10.1186/s40345-016-0068-y
73. Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clin Cardiol*. Dec 2017;40(12):1363-1367. doi:10.1002/clc.22822
74. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. Mar 2022;134:104266. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.011
75. Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser (2024).
76. Kessing LV, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M. A nation-wide population-based longitudinal study mapping physical diseases in patients with bipolar disorder and their siblings. *Journal of Affective Disorders*. Mar 2021;282:18-25. doi:10.1016/j.jad.2020.12.072
77. Kessing LV, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M. A nation-wide population-based longitudinal study on life expectancy and cause specific mortality in patients with bipolar disorder and their siblings. *Journal of Affective Disorders*. 2021 Nov 2021;294:472-476. doi:10.1016/j.jad.2021.07.065
78. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. Jul 2009;66(7):713-20. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.61
79. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. Jan 3 2009;373(9657):31-41. doi:10.1016/s0140-6736(08)61764-x
80. Kong L, Wang H, Yan N, et al. Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: a network meta-analysis of randomised-controlled trials. *EClinicalMedicine*. May 2024;71:102581. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102581
81. Croatto G, Vancampfort D, Miola A, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. *Mol Psychiatry*. Jan 2023;28(1):369-390. doi:10.1038/s41380-022-01770-w
82. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. Aug 22 2009;374(9690):620-7. doi:10.1016/s0140-6736(09)60742-x
83. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 12/1967 1967;6(4):278-296. Not in File.
84. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Am J Psychiatry*. Dec 2004;161(12):2163-77. doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2163
85. NICE. *Depression in adults: treatment and management*. 2022.
86. Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2020;89(3):133-150. doi:10.1159/000506879
87. Kobak KA, Brown B, Sharp I, et al. Sources of unreliability in depression ratings. *J Clin Psychopharmacol*. Feb 2009;29(1):82-5. doi:10.1097/JCP.0b013e318192e4d7
88. Trajković G, Starčević V, Latas M, et al. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Res*. Aug 30 2011;189(1):1-9. doi:10.1016/j.psychres.2010.12.007

89. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res.* Jul-Sep 1993;27(3):259-73. doi:10.1016/0022-3956(93)90037-3
90. Timmerby N, Andersen JH, Søndergaard S, Østergaard SD, Bech P. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6). *Psychotherapy and psychosomatics.* 2017;86(3):141-149. doi:10.1159/000457131
91. Bech P. The responsiveness of the different versions of the Hamilton Depression Scale. *World Psychiatry.* Oct 2015;14(3):309-10. doi:10.1002/wps.20248
92. Kyle PR, Lemming OM, Timmerby N, Søndergaard S, Andreasson K, Bech P. The Validity of the Different Versions of the Hamilton Depression Scale in Separating Remission Rates of Placebo and Antidepressants in Clinical Trials of Major Depression. *J Clin Psychopharmacol.* Oct 2016;36(5):453-6. doi:10.1097/jcp.0000000000000557
93. O'Sullivan RL, Fava M, Agustin C, Baer L, Rosenbaum JF. Sensitivity of the six-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica.* May 1997;95(5):379-84. doi:10.1111/j.1600-0447.1997.tb09649.x
94. Riedel M, Møller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice. *J Psychiatr Res.* Nov 2010;44(15):1063-8. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.03.006
95. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* Sep 1991;48(9):851-5. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
96. Trivedi MH, Daly EJ. Measurement-based care for refractory depression: a clinical decision support model for clinical research and practice. *Drug Alcohol Depend.* May 2007;88 Suppl 2(Suppl 2):S61-71. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.01.007
97. Morris DW, Trivedi MH. Measurement-based care for unipolar depression. *Curr Psychiatry Rep.* Dec 2011;13(6):446-58. doi:10.1007/s11920-011-0237-8
98. Guo T, Xiang YT, Xiao L, et al. Measurement-Based Care Versus Standard Care for Major Depression: A Randomized Controlled Trial With Blind Raters. *Am J Psychiatry.* Oct 2015;172(10):1004-13. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14050652
99. Bauer M, Pfennig A, Linden M, Smolka MN, Neu P, Adli M. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol.* Aug 2009;29(4):327-33. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac4839
100. Trivedi MH, Papakostas GI, Jackson WC, Rafeyan R. Implementing Measurement-Based Care to Determine and Treat Inadequate Response. *J Clin Psychiatry.* May 5 2020;81(3)doi:10.4088/jcp.Ot19037br1
101. Bech P. *Ratingscales for psychopathology, Health Status and Quality of Life.* Springer - Verlag New Yourk Berlin Heidelberg; 1993.
102. Wciórka J, Schaeffer E, Switaj P, et al. [Bech-Rafaelsen Mania Scale and Young Mania Rating Scale--comparison of psychometric properties of the two instruments for rating a manic syndrome]. *Psychiatr Pol.* Jan-Feb 2011;45(1):61-78. Skala Manii Becha-Rafaelsena i Skala Manii Younga --porównanie właściwości psychometrycznych dwóch narzędzi do oceny nasilenia zespołu maniakalnego.
103. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* Nov 1978;133:429-35.
104. Bech P. The Bech-Rafaelsen Mania Scale in clinical trials of therapies for bipolar disorder: a 20-year review of its use as an outcome measure. *CNS Drugs.* 2002 2002;16(1):47-63. Not in File.

Bilagsoversigt

Søgeprotokol og strategi overordnet

Bilag 1: Søgeprotokol og strategi for kliniske retningslinjer for bipolar lidelse

Bilag 2: Søgeprotokol og strategi indikator 1: Behandling i Regionsfunktion

Bilag 3: Søgeprotokol og strategi for indikator 3: Vurdering af sociale støttebehov

Bilag 4: Søgeprotokol og strategi for indikator 4: Behandling med gruppe-baseret psykoekation

Søgeprotokol og strategi overordnet

Fagkonsulenter: Klaus Munkholm og Lars Vedel Kessing.

Metodespecialist: Troels Mark-Christensen (RKKP).

Baggrund for søgningen:

I forbindelse med etablering af Bipolar databasen er evidensgrundlaget for indikatorer for udredning, monitorering og behandling af denne population søgt afdækket via en systematisk litteratursøgning med udgangspunkt i nedenstående søgestrategi.

Formål med søgningen:

Målet med søgningen er at tilvejebringe evidensgrundlaget for etablering af Bipolar databasen, så det endelige indikatorsæt tager udgangspunkt i den bedste tilgængelige evidens på området.

Litteraturprioritering:

I søgestrategien er prioriteret kliniske retningslinjer iht. vejledning fra RKKP, dernæst systematiske reviews og meta-analyser og endeligt primær litteratur med relevans for databasens fokusområde og de enkelte indikatorer. Som beskrevet i vejledning fra RKKP generelt egner kliniske retningslinjer sig i høj grad til at danne baggrund for kliniske kvalitetsindikatorer, eftersom indikatorer skal følge kvalitetskriterier i patientforløbet, hvor der er potentiale for forbedring og mulighed for at handle på resultaterne. Kliniske retningslinjer er udviklet for at sikre høj, ensartet kvalitet i behandlingen afspejler aktuel praksis og bygger oftest på systematiske litteraturgennemgange. Hvor det har været nødvendigt, er der suppleret med søgning efter systematiske reviews og hvor det er skønnet relevant, er inddraget primærstudier.

Bilag 1

Søgeprotokol og strategi for kliniske retningslinjer for bipolar lidelse

Dato: 27/9 2024

Sprog: Engelsk eller dansk.

Årstal: 2014 til aktuelt.

Publikationstype: Guidelines.

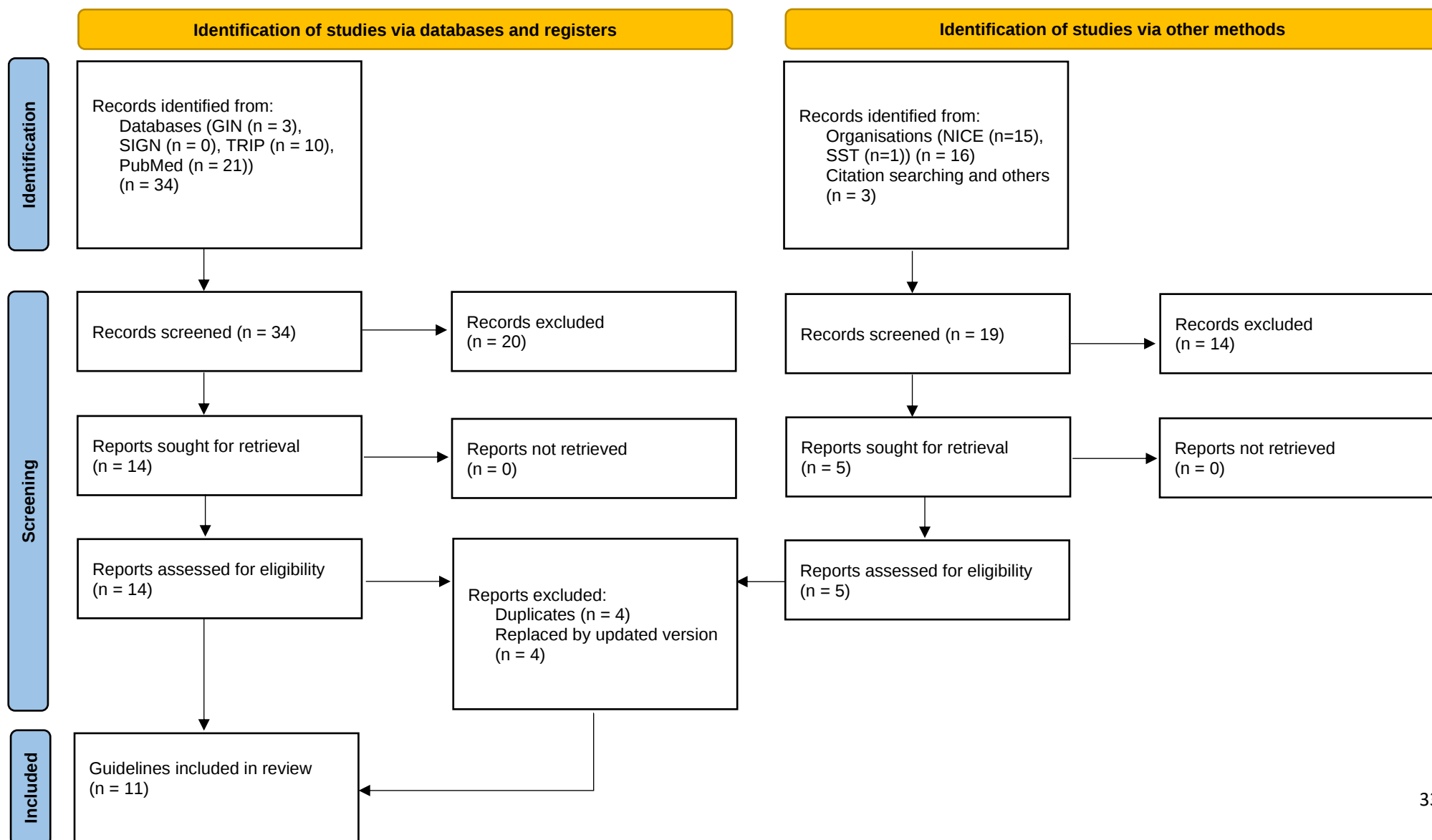
Inklusionskriterier: Voksne patienter med bipolar lidelse.

Eksklusionskriterier: Guidelines der udelukkende omhandler en undergruppe af patienter med bipolar lidelse, f.eks. behandling under graviditet.

Metode: Der er søgt guidelines i databaserne for retningslinjer GIN, SIGN og TRIP samt i PubMed. Derudover er søgt retningslinjer ved det engelske National Institute for Health and Care Excellence (NICE) og Sundhedsstyrelsen og søgningen er suppleret med søgning i referencelister. Resultaterne er dernæst blevet screenet hvorefter inkluderede fuldttekst guidelines er importeret til Covidence. I Covidence er der foretaget de-duplikering og fuldttekst guidelines er screenet. Inkluderede guidelines er kvalitetsvurderet med AGREE II.

Databaser og kilder	Søgestreng	Antal hits
Databaser		
GIN	Bipolar disorder; language=english/Danish; pubyear=2014-2024	3
SIGN	Bipolar disorder	0
TRIP	Bipolar disorder; pubyear=2014-2024	10
PubMed	Bipolar disorder AND practice guideline (PTY); pubyear=2014-2024; language=english	21
Hjemmesider og andre kilder		
NICE	Bipolar disorder	15
Sundhedsstyrelsen	Bipolar lidelse	1
Andre kilder	Egne referencer, referencelister	3

Figur 1. Kliniske retningslinjer. Flowchart for søgning og udvælgelse.



Bilag 2

Søgeprotokol og strategi indikator 1: Behandling i Regionsfunktion

Dato: 6/10 2024

Sprog: Engelsk eller dansk.

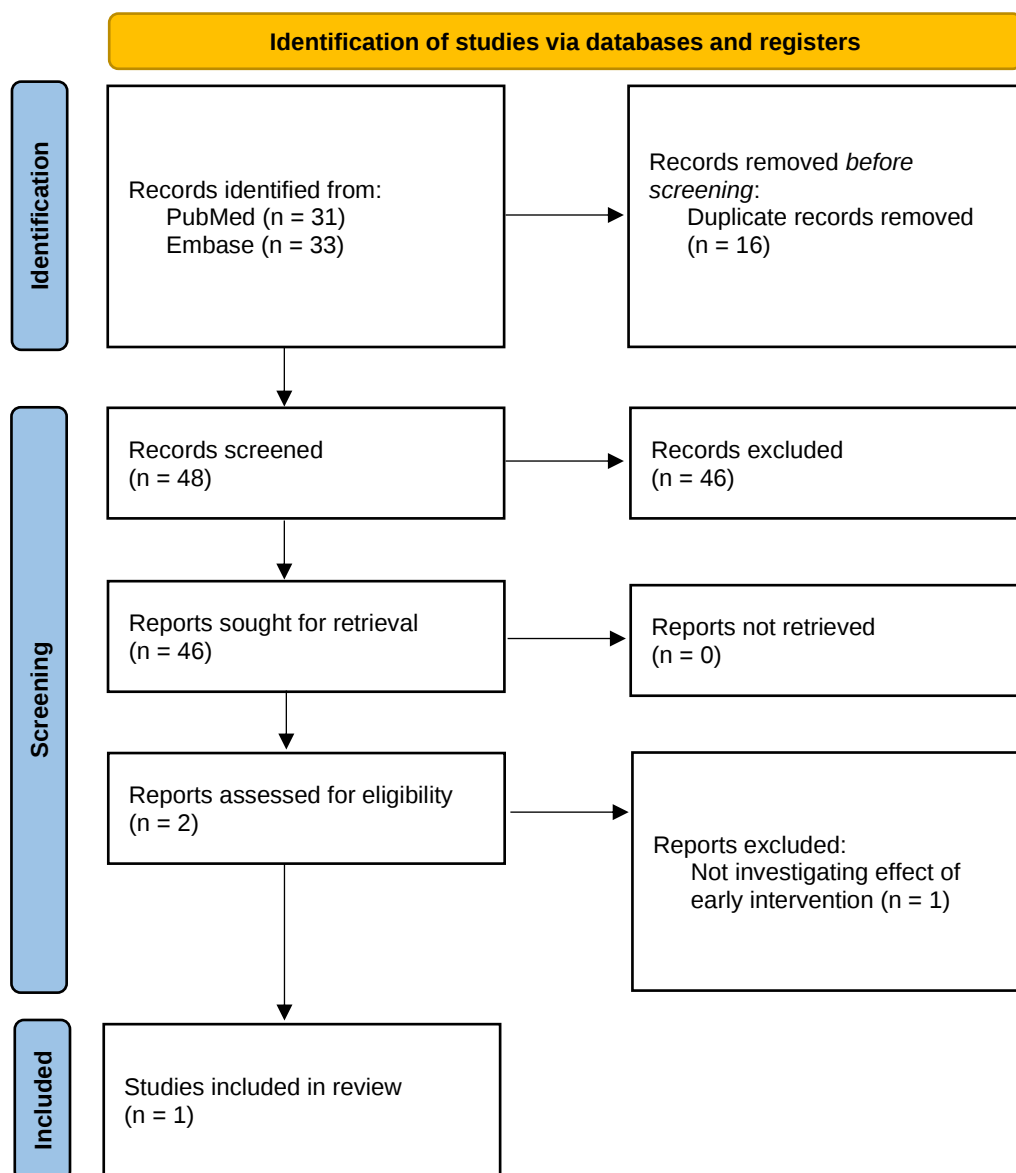
Årstal: 2014 til aktuelt.

Publikationstype: Systematiske reviews, publicerede.

Inklusionskriterier: Voksne patienter med bipolar lidelse.

Emneord	Søgestreng	Antal hits
PubMed		
Early intervention	("early intervention"[All Fields] AND ("bipolar disorder"[MeSH Terms] OR ("bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "bipolar disorder"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])	31
Embase		
Early intervention	1 "early intervention".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 60389 2 bipolar disorder.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 86638 3 1 and 2 949 4 limit 3 to ("systematic review" and (article or "review")) 39 5 limit 4 to yr="2014 -Current" 33	33

Figur 2. Systematiske reviews af tidlig intervention ved bipolar lidelse. Flowchart for søgning og udvælgelse.



Bilag 3

Søgeprotokol og strategi for indikator 3: Vurdering af sociale støttebehov

Dato: 6/10 2024

Sprog: Engelsk eller dansk.

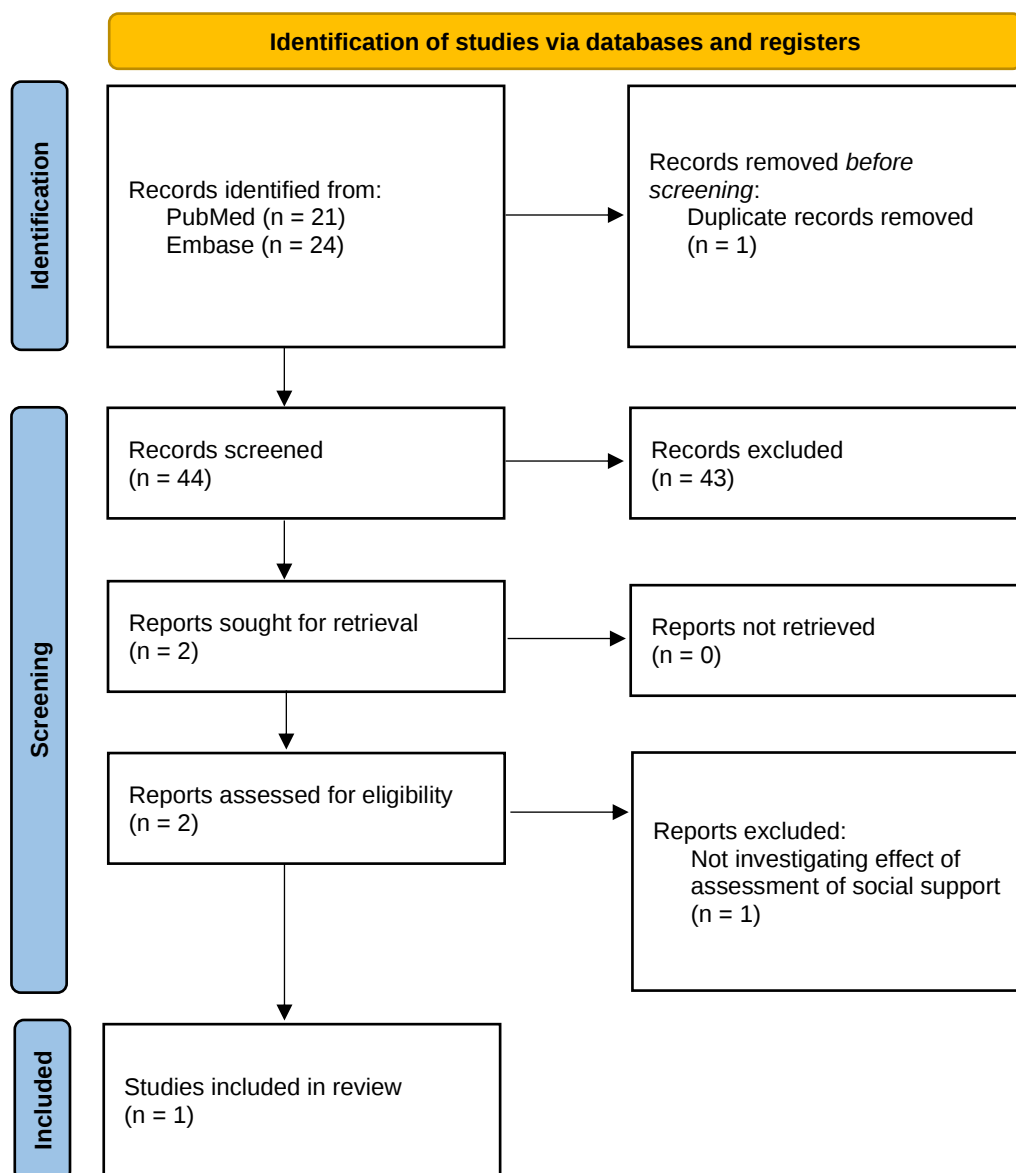
Årstal: 2014 - aktuelt.

Publikationstype: Systematiske reviews, publicerede.

Inklusionskriterier: Voksne patienter med bipolar lidelse.

Emneord	Søgestreng	Antal hits
Pubmed		
Social support needs	((("assess"[All Fields] OR "assessed"[All Fields] OR "assesment"[All Fields] OR "assesses"[All Fields] OR "assessing"[All Fields] OR "assessment"[All Fields] OR "assessment s"[All Fields] OR "assessments"[All Fields]) AND ("social support"[MeSH Terms] OR ("social"[All Fields] AND "support"[All Fields]) OR "social support"[All Fields]) AND ("health services needs and demand"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "services"[All Fields] AND "needs"[All Fields] AND "demand"[All Fields]) OR "health services needs and demand"[All Fields] OR "needed"[All Fields] OR "needs"[All Fields] OR "needing"[All Fields]) AND ("bipolar disorder"[MeSH Terms] OR ("bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "bipolar disorder"[All Fields])) AND ((systematicreview[Filter]) AND (2014/1/1:3000/12/12[pdat]))	21
Embase		
Social support needs	1 social support.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 142448 2 assessment.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 3909604 3 bipolar disorder.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 86638 4 1 and 2 28773 5 3 and 4 348 6 limit 5 to ("systematic review" and yr="2014 -Current" and (article or "review")) 24	24

Figur 3. Systematiske reviews af vurdering af sociale støttebehov ved bipolar lidelse. Flowchart for søgning og udvælgelse.



Bilag 4

Søgeprotokol og strategi for indikator 4: Behandling med gruppe-baseret psykoedukation

Dato: 9/10 2024

Sprog: Engelsk eller dansk.

Årstal: 2014 - aktuelt.

Publikationstype: Systematiske reviews, publicerede.

Inklusionskriterier: Voksne patienter med bipolar lidelse.

Emneord	Søgestreng	Antal hits
Pubmed		
Psychoeducation; bipolar disorder	((("psychoeducation"[All Fields] OR "psychoeducational"[All Fields] OR "psychoeducative"[All Fields]) AND ("bipolar disorder"[MeSH Terms] OR ("bipolar"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "bipolar disorder"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2014/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))	41
Embase		
Psychoeducation; bipolar disorder	1 bipolar disorder.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 85736 2 psychoeducation.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 15842 3 1 and 2 1598 4 limit 3 to (english language and (meta analysis or "systematic review") and yr="2014 -Current" and (article or "review")) 101	101

Figur 4. Systematiske reviews af psykoedukation ved bipolar lidelse. Flowchart for søgning og udvælgelse.

