

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210821

# Bipolar depression er en diagnostisk og behandlingsmæssig udfordring

Sune P. V. Straszek<sup>1, 2</sup>, Rasmus Wentzer Licht<sup>1, 2</sup>, René Ernst Nielsen<sup>1, 2</sup> & Maj Vinberg<sup>3, 4</sup>

1) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, Aalborg, 2) Psykiatrien – Aalborg Universitetshospital, Aalborg, 3) Psykiatrisk Center Nordsjælland Hillerød, Region Hovedstadens Psykiatri, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

### HOVEDBUDSKABER

- Diagnosen bipolar depression kræver omhyggelig afdækning af det tidligere sygdomsforløb.
- Den farmakologiske behandling vil ofte være mere kompleks end behandlingen af unipolar depression.
- Behandlingen er multidisciplinær og anbefales indledt på specialistniveau.

Bipolar affektiv sindslidelse (BAL) defineres i International Classification of Diseases, (ICD-10) som en tilstand med mindst to affektive episoder, hvoraf mindst én skal være en mani, hypomani eller blandingstilstand. Som regel vil der være en eller flere depressive episoder, og disse benævnes bipolar depression (BD). Der er ved BD ingen særlige symptomer, der gør det muligt at differentiere mellem BD og depression som led i unipolar depressiv lidelse, unipolar depression (UD). Da ICD-10-kriterierne for en depressiv episode er de samme for BD og UD, bør sygdomsforløbet gennemgås grundigt for et evt. bifasisk forløb og identifikation af hypomanier, manier og blandingstilstande.

I denne artikel beskrives epidemiologiske, diagnostisk-udredningsmæssige og overvejende farmakologiske behandlingsmæssige forhold vedrørende BD.

### EPIDEMIOLOGISKE FORHOLD

BAL forekommer hos ca. 1-2% af befolkningen og debuterer ofte hos personer i en ung alder. Det er en episodisk ofte livslang lidelse, som kan medføre betydeligt tab af funktionsevne og livskvalitet. Op til 60% af patienterne med BAL debuterer med en eller flere depressive episoder, men diagnosen kan ikke stilles på dette tidspunkt. Generelt er der en diagnostisk forsinkelse på 5-8 år fra den første affektive episode [1], især fordi tidligere hypomanier overses.

BAL opdeles i to subtyper, type I og type II, i det amerikanske diagnosesystem DSM-5 [2], og opdelingen anvendes klinisk i det meste af verden. Patienter med type I har manier, mens patienter med type II har hypomanier, men ikke manier. De to typer er nogenlunde lige hyppige. Type I har en ligelig kønsfordeling, og ved type II er der overvægt af kvinder (2:1) [3]. Patienter med BAL type II har flere depressive episoder end patienter med BAL type I, depressive symptomer i en større del af tiden og neutralt stemningsleje i en mindre del [4]. Kognitive vanskeligheder ses ved både BD type I og BD type II og hos ca. halvdelen også imellem episoderne [4, 5]. Ud over epidemiologiske forskelle har opdelingen i BAL type I og BAL type II behandlingsmæssig relevans.

## UDREDNING FOR BIPOLAR DEPRESSION

Patienten med BAL søger ofte læge pga. depression, og her gælder det om at identificere BAL. Tidligere manier vil patient og pårørende ofte informere om, men tidligere hypomanier kan være vanskelige at få belyst. Der er ved BD sammenlignet med UD på gruppeniveau visse karakteristika, som bør skærpe mistanken om diagnosen (Tabel 1) [1, 6, 7] Det væsentligste er en grundig undersøgelse for tidligere hypomani, som er den eneste måde, hvorpå diagnosen kan bekræftes.

**TABEL 1** Kliniske forskelle på gruppeniveau mellem unipolar og bipolar depression. Mistanke om bipolar depression bør rejses ved fund af et eller flere af disse observationer hos patienter med depression.

> 4 depressive episoder af varighed < 6 mdr.

Depression i efterforløbet af en fødsel

1. depression før 25-årsalderen

Familiær disposition til bipolar lidelse

Melankoliforme symptomer som døgnvariation, udtalt psykomotorisk hæmning og anhedoni

Atypiske depressive symptomer som udtalt træthed, energitab, kulhydrat trang, øget appetit eller øget søvnlængde med dårlig søvnkvalitet

Psykotiske symptomer

Årstidsvariation

Depression iblandet hypomane symptomer

Ingen eller kortvarig effekt af behandling med antidepressiva eller forværring af de depressive symptomer

Udvikling af mani/hypomani på antidepressiva

I Tabel 2 ses kriterier for depression, hypomani og mani. Ved tvivlsspørgsmål og afgrænsning over for normale affektive udsving kan der benyttes patientrapporterede spørgeskemaer som f.eks. en hypomanitjekliste [8], som kan hjælpe patienten med at genkalde adfærd og symptomer ved hypomani. Det er afgørende at opfordre patienten til at invitere pårørende til at deltage i undersøgelsen. Til det kliniske billede hører ofte komorbid angstlidelse, obsessiv-kompulsiv lidelse samt alkohol- og stofmisbrug. Hvis egen læge får mistanke om BD, bør patienten henvises til en speciallæge i psykiatri eller til sygehusbaseret psykiatri mhp. udredning og behandling (Tabel 3).

**TABEL 2** Kriterier for depression, hypomani og mani iht. ICD-10. Ved let depression kræves to A- og to B-symptomer, ved moderat depression mindst to A- og fire B-symptomer og ved svær depression mindst tre A- og fem B-symptomer. Organisk årsag skal udelukkes ved så vel depression som hypomani og mani.

Symptomtype	Depression	Hypomani	Mani
A: kernesymptomer	Varighed $\geq 2$ uger og $\geq 2$ symptomer Nedtrykthed Nedsat lyst eller interesse Nedsat energi eller øget træthedsbarhed	Løftet eller irriteret stemningsleje i $\geq 4$ dage	Opstemthed, eksaltation eller eretisme i $\geq 1$ uge eller indlæggelse nødvendig
B: ledsagesymptomer	$\geq 2$ af flg. Nedsat selvtillid eller selvfølelse Selvbebrejdelser eller skyldfølelse Tanker om død eller selvmord Tænke- eller koncentrationsbesvær Agitation eller hæmning Søvnforstyrrelser Appetit- og vægtændring	$\geq 3$ af flg. med nogen påvirkning af dagligdagsfunktioner Øget aktivitet eller rastløshed Øget taletrang Koncentrationsbesvær eller let afledelighed Nedsat søvnbehov Øget seksuel energi Købetrang, overmodig adfærd Øget selskabelighed, overfamiliaritet	$\geq 3^a$ af flg. Hyperaktivitet Talepres Tankeflugt Hæmningsløs adfærd Nedsat søvnbehov Øget selvfølelse, grandiositet Distraktabilitet eller usamlethed Hensynsløs uansvarlig adfærd Øget seksualdrift

a) 4 ved eretisme.

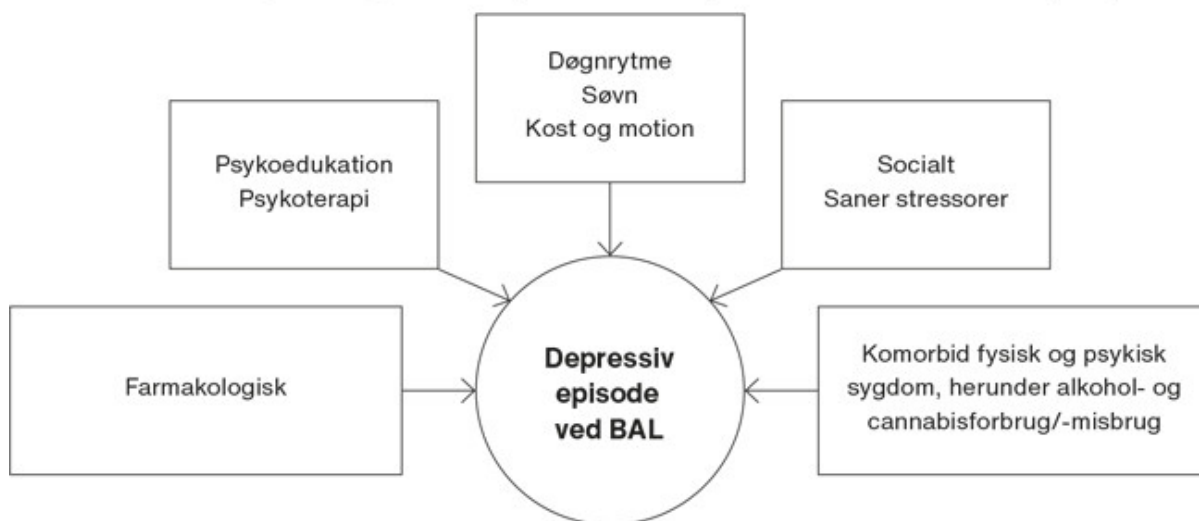
**TABEL 3** Oversigt over anbefalinger til udredning og behandling ved bipolar depression iht. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin., 2015.

<p><b>Udredning</b></p> <p>Grundig anamnese ift. affektive symptomer            Brug af spørgeskemaer, f.eks. Hypomania Check List 32 Items ved tvivl om tidligere hypomanier ved bipolar affektiv sindslidelse type 2            Indsamle information hos pårørende om episodiske affektive symptomer            Henvise til specialklinik med henblik på specifik diagnose og behandling            Somatisk udredning            Udred for komorbiditet som f.eks. angstlidelse, personlighedsforstyrrelse, misbrug og opmærksomhedsforstyrrelser</p>
<p><b>Nonfarmakologiske behandlinger</b></p> <p>Psykoterapi og psykoedukation            ECT            Lysterapi            Transkraniel magnetisk stimulation</p>
<p><b>Akut farmakologisk behandling</b></p> <p><i>Bipolar lidelse type 1</i></p> <p>1.-valg: lithium, quetiapin, lamotrigin            Overvej: lurasidon, olanzapin, SSRI i kombination med maniforebyggende behandling</p> <p><i>Bipolar lidelse type 2</i></p> <p>1.-valg: lithium, quetiapin, lamotrigin            Overvej: SSRI</p>
<p><b>Farmakologisk forebyggelse af nye episoder</b></p> <p><i>Bipolar lidelse type 1</i></p> <p>Forebyggelse af bipolar depression:            1.-valg: lithium, quetiapin<sup>a</sup>, lamotrigin<sup>a</sup>            Overvej: olanzapin, valproat<sup>b</sup>, SSRI i kombination med maniforebyggende behandling</p> <p>Forebyggelse af mani:            1.-valg: lithium, aripiprazol<sup>a</sup>, quetiapin<sup>a</sup>            Overvej: olanzapin, risperidon<sup>a</sup>, valproat<sup>a, b</sup></p> <p><i>Bipolar lidelse type 2</i></p> <p>1.-valg: lithium, quetiapin<sup>a</sup>, lamotrigin<sup>a</sup>            Overvej: SSRI<sup>a</sup></p>
<p>SSRI = selektiv serotoninoptagelseshæmmer.            a) Forudsætter effekt ved akut behandling af en forudgående akut episode.            b) Frarådes til kvinder i fertil alder.</p>

## BEHANDLING

Behandling af BD opdeles i akut behandling og vedligeholdelsesbehandling, som hhv. skal afkorte en aktuel depression og forhindre nye episoder af såvel depressiv som manisk karakter. I **Figur 1** ses behandlingsstrategier, som alle kan bidrage til stemningsmæssig stabilitet. Tabel 3 viser anbefalinger fra Rådet for Anvendt Dyr Sygehusmedicin (RADS) fra 2015 [9] vedrørende behandling af BD. Iht. de danske retningslinjer er lithium, quetiapin og lamotrigin førstelinjevalg ved både BD type I og BD type II.

**FIGUR 1** Behandlingsstrategier ved depression ved bipolar affektiv sindslidelse (BAL).



## Farmakologisk behandling

Akut farmakologisk behandling af BD er til tider forskellig fra vedligeholdelsesbehandling, hvor den maniske pol også skal tages i betragtning. Dette nødvendiggør ofte kombinationsbehandling. Da diagnosen BD implicerer mindst to episoder, bør forebyggende behandling altid overvejes. Akut behandling af BD kan suppleres tidligt med en anden behandling givet i forebyggende øjemed, specielt hvis den akutte behandling ikke forebygger den maniske pol. En supplerende forebyggende behandling kan evt. bidrage til effekten af den primære akutte behandling [10], som evt. senere kan seponeres.

Behandling kan skifte over tid afhængigt af det kliniske forløb. Behandling af BD er generelt mere kompleks end behandling af UD, hvor antidepressiva, ofte i monoterapi, er hjørnestenen. De fleste undersøgelser af lægemidler til behandling af BD er foretaget hos patienter med BAL type I, men evidensen ekstrapoleres almindeligvis til BAL type II. Nedenfor gennemgås kort de vigtigste farmakologiske klasser og hyppigst anvendte enkeltpræparater.

Lithium anses som prototypen på et stemningsstabiliserende lægemiddel, idet evidensen for akut behandlingseffekt ved mani [11] og de forebyggende effekter mht. maniske og depressive episoder er robuste [11, 12]. Derimod er akut effekt som monoterapi ved BD diskutabel [13]. I flere ældre, metodologisk svage studier har man påvist akut antidepressiv effekt af lithium ift. placebo og på niveau med tricykliske antidepressiva [14], mens man i et større industrisponsoreret studie ikke kunne påvise en antidepressiv effekt af lithium ift. placebo [15]. Sidstnævnte studie skal tolkes med forbehold, idet det gennemsnitlige serumlithium var 0,61 mmol/l svarende til, at en stor andel af patienterne var doseret lavere end tilstræbt (0,6-0,8 mmol/l). Et senere studie, som inkluderede patienter med BD type II, viste større akut antidepressiv effekt af venlafaxin end af lithium, begge givet som monoterapi, uden forskel i udviklingen af manifforme symptomer [16]. På trods af den noget usikre evidens anbefales lithium i danske [9] og flere internationale retningslinjer, f.eks. den nylige australske og newzealandske [17] som førstelinjevalg ved akut behandling af BD, uanset om det drejer sig om BAL type I eller BAL type II, ikke mindst pga. lithiums effekt i vedligeholdelsesbehandling. I den canadiske retningslinje er lithiums position nedgraderet ved BD type II [18].

Antiepileptika anvendes stemningsstabiliserende hos patienter med BD. De hyppigst anvendte er her lamotrigin og valproat. Lamotrigin har i monoterapi kun vist akut effekt ved BD i en metaanalyse [19], hvor effekten var klinisk betydende hos patienter med sværere, men ikke let til moderat depression. Endvidere har lamotrigin som

tillæg til utilstrækkelig akut behandling af BD med quetiapin vist effekt [10]. Endelig har lamotrigin forebyggende effekt ved BD [12]. Pga. risikoen for en allergisk reaktion skal lamotrigin titreres op over 1-2 måneder, hvilket gør præparatet mindre anvendeligt ved svær BD. Lamotrigin har få bivirkninger, hvorfor det ofte anvendes i vedligeholdelsesbehandling i monoterapi (især ved BD type II) eller i kombination med supplerende manforebyggelse. Evidensen for en akut og forebyggende effekt af valproat ved BD er sparsom [13, 20]. Kvinder i fertil alder bør som hovedregel ikke behandles med valproat pga. risiko for fostermisdannelser ved graviditet og mulig øget risiko for polycystisk ovariesygdom.

Den dokumenterede antimaniske effekt af visse antipsykotika antages at være en klasseeffekt. Dette gælder dog ikke den antidepressive effekt, der ses ved visse antipsykotika. I Danmark er quetiapin som eneste antipsykotikum indregistreret til behandling af mani, BD og til vedligeholdelsesbehandling ved BAL. Lurasidon og cariprazin er i Danmark godkendt til behandling af skizofreni, men begge har vist akut effekt i behandling af BD type I [21, 22], men ikke forebyggende effekt [22]. Begge er i USA indregistreret til akut behandling af BD, både som monoterapi og i kombination med lithium eller valproat. Præparaterne kan overvejes som akut behandling ved BD, indtil videre dog som andenlinjebehandling. Olanzapin har vist en antidepressiv effekt ved BD i ét studie, særligt i kombination med fluoxetin [23], men de metaboliske bivirkninger begrænser anvendelsen som forebyggende behandling. For aripiprazol har der ikke kunnet vises antidepressiv effekt ved BD i monoterapi, men i enkelte retningslinjer anbefales det i beskedne doser som adjuverende behandling [18]. Aripiprazol kan anvendes manforebyggende som led i en kombinationsbehandling med f.eks. lamotrigin.

Anvendelsen af antidepressiva ved BD er omdiskuteret [24] pga. bekymring for skift (switch) til hypomani eller mani og begrænset evidens, da der kun er få placebokontrollerede studier. Imidlertid vægter klinisk observeret effekt, anvendelse ved behandling af komorbiditet (f.eks. angst) og acceptabel bivirkningsprofil i modsat retning. Yderligere har kontrollerede studier ikke vist en øget risiko for switch [16, 25]. Antidepressiva anvendes hyppigt ved BD i Danmark, om end nogle eksperter har anbefalet reduktion af brugen [26].

Ved BD som led i BAL type I anbefales antidepressiva altid kombineret med en manforebyggende behandling for at forebygge en efterfølgende spontan mani og mindske en mulig risiko for antidepressivaudløst mani, blandingstilstand eller hyppige stemningsskift. Anvendelsen af antidepressiva frarådes i den akutte behandling af depression med diskrete maniske symptomer og blandingstilstand. Ved BAL type II er monoterapi med et antidepressivum undertiden relevant som akut behandling af BD og evt. forebyggende behandling, hvis der har været effekt af den akutte behandling, og der ikke er behov for forebyggelse af hypomanier. Ønskes forebyggelse heraf eller af blandingstilstande, skal der suppleres med et relevant lægemiddel, f.eks. lithium. Med hensyn til valg af antidepressivum anbefales ofte et selektiv serotoninoptagelseshæmmer (SSRI)-præparat [9, 18, 24]. Siden RADS-rapportens udgivelse har et tidligere nævnt studie vist, at et dual action-antidepressivum, venlafaxin, var effektivt som akut behandling (12 uger) af BD type II uden at forårsage skift til hypomani [16]. Mange patienter har et switch til mani eller hypomani efter BD som en del af en naturlig cyklus, og det gør det umuligt i det enkelte tilfælde at skelne mellem dette og en behandlingsudløst mani [25].

## Nonfarmakologiske behandlinger

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) kan gives ved BD på samme indikation som ved UD. ECT har god effekt på BD og mani, om end der ikke er udført randomiserede undersøgelser [17]. Lysterapi [27] og transkraniel magnetisk stimulation [28] har nogen effekt. Der er begrænset erfaring med nervus vagus stimulation og med pulserende elektromagnetiske felter ved BD.

Der er udviklet flere psykologiske metoder til behandling og forebyggelse af BD. Særligt gruppebaseret psykoedukation og i mindre grad kognitiv terapi og interpersonel og social rytmetoterapi (IPSRT) har vist akut og forebyggende effekt ved BD [29, 30]. Psykoterapi vil oftest blive tilbudt i den neutrale eller let til moderate

depressive fase og kan potentielt virkning af farmakologisk behandling. Endelig er stabil døgnrytme, søvn og struktur væsentlige elementer, som kan styrkes gennem individuelle forløb, der indgår i psykoedukation, kognitiv adfærdsterapi og IPSRT.

Vedligeholdende faktorer såsom sociale og interpersonelle stressorer identificeres, og det afklares, hvorvidt patienten har behov for bistand fra kommunen. Det er vigtigt at afdække såvel somatisk f.eks. hjerte-kar-sygdom, overvægt, sukkersyge som psykiatrisk komorbiditet, f.eks. alkoholoverforbrug, stofindtag, ADHD og angstlidelser. Hos patienter med BAL ses en markant overdødelighed, som drives primært af somatiske tilstande. Derfor bør evt. komorbiditet diagnosticeres og integreres i behandlingen (Figur 1).

## KONKLUSION

Ved mistanke om BD anbefales det, at patienten ses af en speciallæge i psykiatri. De fleste patienter med BD har behov for en farmakologisk behandling, som afhænger af subtypen. Den farmakologiske behandling er ofte langvarig og kompleks pga. risiko for nye episoder i depressiv eller manisk retning samt forskellige former for psykiatrisk og somatisk komorbiditet. Mange får tilbudt psykologisk behandling, hvor gruppebaseret psykoedukation spiller en særlig vigtig rolle og er et etableret behandlingstilbud i de fem danske regioner for patienter med nydiagnosticeret BAL. Sociale interventioner er afgørende. Udredningen og behandlingen kræver derfor initialt og ofte i lange perioder en specialiseret tværfaglig indsats.

**Korrespondance** *Maj Vinberg*. E-mail: maj.vinberg@regionh.dk

**Antaget** 22. februar 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 4. april 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V10210821

## SUMMARY

### **Bipolar depression, a challenge diagnostic and treatmentwise**

Sune P. V. Straszek, Rasmus Wentzer Licht, René Ernst Nielsen & Maj Vinberg

Ugeskr Læger 2022;184:V10210821

This narrative review addresses the challenges of how to identify and treat bipolar depression. Bipolar depression, i.e. depressive episode(s) as part of bipolar disorder, can be differentiated from unipolar depression only through the previous course of illness. A correct diagnosis therefore may be delayed. The pharmacotherapy of bipolar depression differs from that of unipolar depression due to a high risk of recurrence of either hypomanic/manic or depressive episodes or mood instability. Therefore, long periods of specialized treatment will often be required. Both bipolar and unipolar depression will often benefit from adjunctive social and psychological interventions.

## REFERENCER

1. Goodwin FK, Jamison J. Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression 2. udg. Oxford, 2006.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5. udg. American Psychiatric Association, 2013.
3. Dell'Osso B, Cafaro R, Ketter TA. Has bipolar disorder become a predominantly female gender related condition? Int J

- Bipolar Disord. 2021;9:3.
4. Vinberg M, Mikkelsen RL, Kirkegaard T et al. V. Differences in clinical presentation between bipolar I and II disorders in the early stages of bipolar disorder: a naturalistic study. *J Affect Disord.* 2017;208:521-527.
  5. Cullen B, Ward J, Graham NA et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2016;205:165-181.
  6. Forty L, Smith D, Jones L et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):388-9.
  7. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10:144-52.
  8. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88(2):217-233.
  9. Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af bipolar lidelse. RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, 2015.
  10. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(1):31-39.
  11. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):85-116. Erratum. Dosage error in article text. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(3):255.
  12. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(3):154-219.
  13. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al; WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2):81-109.
  14. Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(3):219-226.
  15. Young AH, McElroy SL, Bauer M et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry.* 2010; 71:150-162.
  16. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I et al. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry.* 2016;208(4):359-65.
  17. Malhi GS, Bell E, Bassett D et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand J Psychiatry.* 2021;55(1):7-117.
  18. 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.* 2018;20(2):97-170.
  19. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry.* 2009;194(1):4-9.
  20. Muzina DJ, Gao K, Kemp DE et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(6):813-9.
  21. Loebel A, Cucchiari J, Silva R et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2014;171(2):160-8.
  22. Ragugett RM, McIntyre RS. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(4):317-323.
  23. Citrome L. Olanzapine-fluoxetine combination for the treatment of bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:2751-8.
  24. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2013;170(11):1249-62.
  25. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA et al. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(5):337-46.



26. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18(2):174-82.
27. Dallaspazia S, Benedetti F. Antidepressant light therapy for bipolar patients: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;274:943-948.
28. Carnell BL, Clarke P, Gill S, Galletly CA. How effective is repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression? *J Affect Disord.* 2017;209:270-272.
29. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA et al. Adjunctive Psychotherapy for bipolar disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(2):141-150.
30. Soo SA, Zhang ZW, Khong SJ et al. Randomized controlled trials of psychoeducation modalities in the management of bipolar disorder: a systematic review. *J. Clin Psychiatry.* 2018;79(3):17r11750.