



## Bilaga till rapport

### Läkemedelsbehandling inom rättspsykiatrisk vård

– en systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter

## Metod och resultat för granskning av stämningsstabiliserande läkemedel

Analys avseende effekten av valproinsyra, lamotrigin, karbamazepin eller topiramat på aggressivt beteende hos personer med personlighetssyndrom

Vi har valt att göra en särskild granskning av de fyra stämningsstabiliserande läkemedel som studerats mest i de inkluderade systematiska översikterna (se Kapitel 5). Skälet är att den systematiska kartläggningen av översikter som undersökt läkemedelseffekter vid samsjuklighet indikerade positiva effekter av stämningsstabiliserande läkemedel på aggressivt beteende vid personlighetssyndrom. De fyra vanligaste stämningsstabiliserande läkemedlen var valproinsyra, lamotrigin, karbamazepin och topiramat. Dessa läkemedel tillhör även fyra av de sex vanligaste stämningsstabiliserande läkemedlen i svensk rättspsykiatrisk vård (se Kapitel 4).

### Metod

Inklusionskriterier och avgränsningar

#### *Populationer*

Personer med personlighetssyndrom kombinerat med aggressivt beteende.

#### *Interventioner*

Läkemedelsbehandling med valproinsyra, lamotrigin, karbamazepin, eller topiramat.

#### *Jämförelseinterventioner*

Studier med en jämförelsegrupp som skulle ha fått placebo eller annan relevant behandling vilket kan innebära andra läkemedel, andra kombinationer av läkemedel eller andra doser.

#### *Effektått*

Aggressivt beteende mätt med validerade bedömningsskalor.

#### *Studiedesign*

Randomiserade kontrollerade studier (RCT-studier).

### *Litteratursökning*

Sökningen utfördes som två separata projekt. Från de inkluderade systematiska översikterna (se Kapitel 5) identifierades samtliga RCT-studier som utvärderat effekt av läkemedlen valproinsyra, lamotrigin, karbamazepin eller topiramet, enligt inklusionkriterierna ovan. Därefter gjordes en sökning i databaserna Cochrane, Embase, Medline och PsycInfo (se Figur X) för att fånga upp eventuella nyttillkomna studier. Sökningen begränsades till studier publicerade på engelska, svenska, norska eller danska. Sökningen begränsades i tid bakåt till år 2000. Sökningen genomfördes 22 februari 2018.

### *Urval av studier och bedömning av risk för systematiska fel (bias)*

Urval av abstrakter från de inkluderade systematiska översikterna samt från databassökningen genomfördes i ett första steg av två personer på SBU:s kansli som gallrade bort de abstrakter som mycket tydligt inte hade relevans för ämnet. I nästa steg gallrades resterande abstrakter av två sakkunniga som gjorde bedömningarna oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde var relevanta för frågeställningen beställdes i fulltext. De översikter som vid granskningen av den fullständiga texten inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna exkluderades efter konsensusbeslut (se Tabell 2).

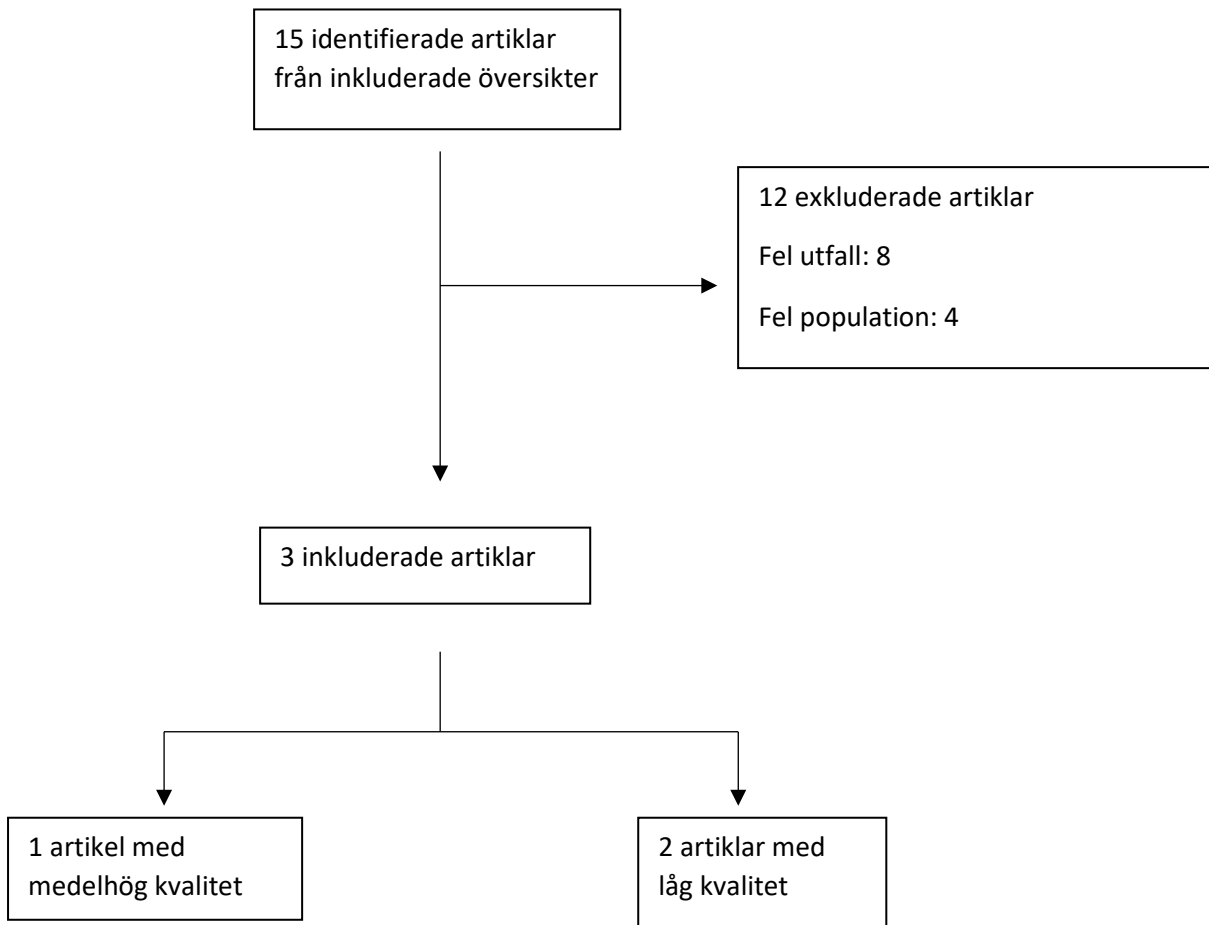
Två granskare bedömde även risken för systematiska fel i studierna oberoende av varandra med stöd av granskningsmallar (Bilaga 2). Vid olika bedömningar togs konsensusbeslut efter diskussion med ytterligare projektmedlemmar. Relevanta studier inkluderades oavsett risk för systematiska fel, vilket istället hanterades vid bedömningen av det vetenskapliga underlagets styrka (se Kapitel 3, Faktaruta 3.1).

### **Resultat**

Från sökningen efter studier i de inkluderade systematiska översikterna samt från den uppdaterade databassökningen granskades 29 artiklar, 15 artiklar från de redovisade översikterna (se Figur 2) samt ytterligare 14 artiklar från den uppdaterade sökningen (se Figur 3). Av de granskade artiklarna exkluderades majoriteten på grund av felaktiga utfallsmått, felaktig population eller felaktig studiedesign enligt de definierade inklusionskriterierna. Utifrån SBU:s relevansbedömning bedömdes tre placebo-kontrollerade studier uppfylla kriterierna för inklusion (se Tabell 1). En studie av De la Fuente och medarbetare undersökte effekten av karbamazepin jämfört med placebo under 32 dagar hos 20 personer (ref). Två studier studerade effekten av valproinsyra. Frankenburg och medarbetare studerade effekten av valproinsyra under sex månader hos 30 kvinnor (ref). I studien av Hollander och medarbetare undersöktes läkemedlets effekt hos 21 personer under 10 veckor (ref). De tre

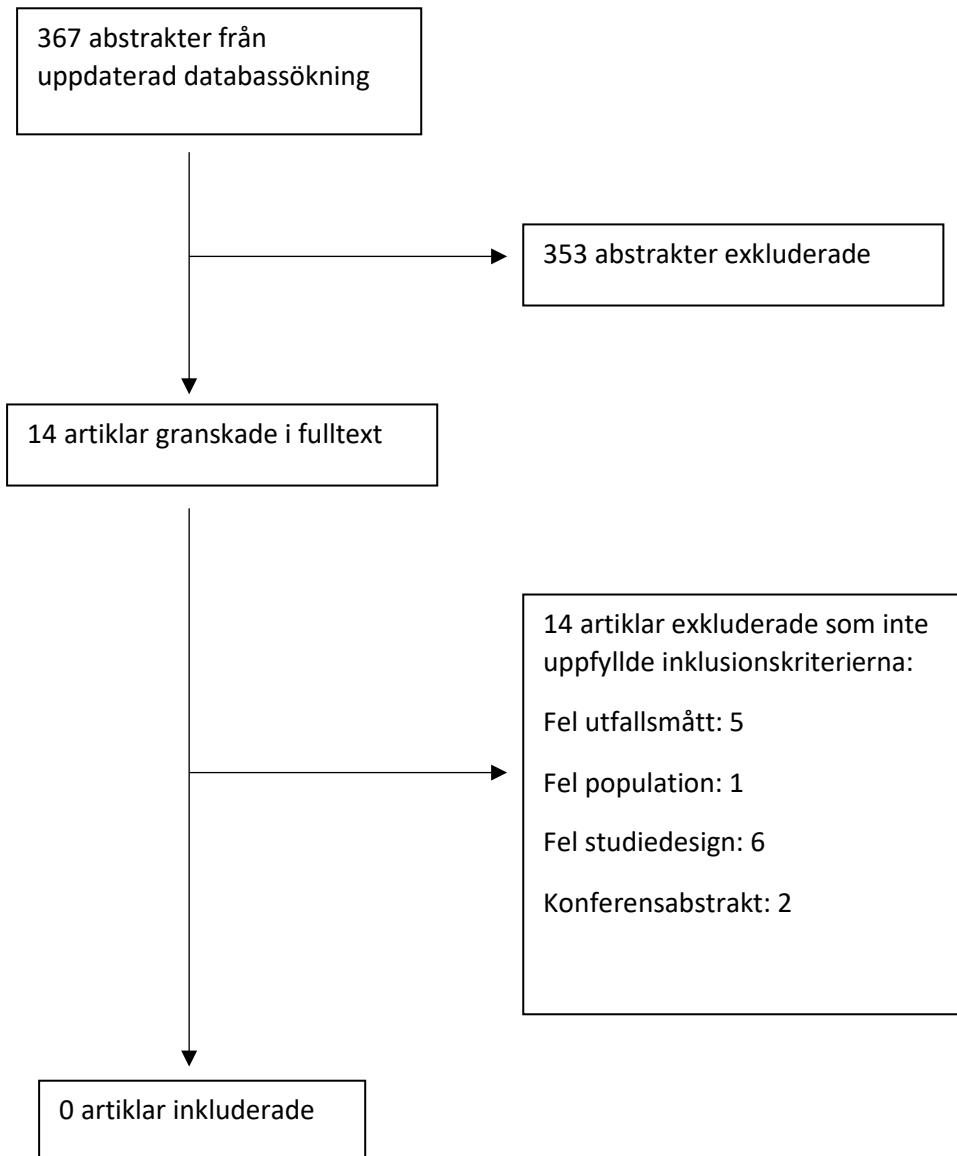
studierna bedömdes ha medelhög (en studie) till hög (två studier) risk för bias. SBU gör en bedömning att det samlade vetenskapliga underlaget för effekten av karbamazepin och valproinsyra på aggressivt beteende hos personer med personlighetssyndrom är av mycket låg tillförlitlighet.

**Figur 2. Flödesschema över sökning efter kvantitativa studier (RCT-studier) som utvärderat effekten av valproat, lamotrigin, carbamazepin eller topimirat på aggressivt beteende hos personer med personlighetssyndrom.**



Sökunderlaget baseras på ingående RCT studier från de sex inkluderade översikter som utvärderat effekt av de stämningsstabiliserande läkemedel på aggressivt beteende hos personer med personlighetssyndrom (se Kapitel 5).

**Figur 3. Flödesschema från uppdaterad databassökning av artiklar som utvärderat effekten av de stämningsstabiliserade läkemedlen karbamazepin, valproat, topiramot samt lamotrigin på aggressivt beteende hos personer med personlighetsyndrom.**



Exkluderade fulltextartiklar återfinns i Tabell 2.

#### Sammanfattning

Sammanfattningsvis har inga nya relevanta studier tillkommit och många av de studier som var inkluderade i tidigare översikter visade sig inte studera patienter med personlighetsyndrom eller använda sig av utfallsmått som direkt mätte aggressivt beteende.

Det gick därmed inte att bedöma de enskilda läkemedlens effekter på aggressivt beteende vid personlighetsyndrom.

**Table 1. Included studies aggressive behaviour in persons with borderline personality disorder**

Title/First author/Year/ Reference/ Country/	Context, Settings	Study design	Risk of Bias	Population	Intervention	Control	Outcome	Results
A trial of carbamazepine in borderline personality disorder  De la Fuente et al  1994  [i]  Belgium	Psychiatric inpatients	double-blind placebo-controlled trial	Medium risk of bias  Only 10 patients in each group, uneven distribution between men and women, especially in the placebo-group. Relatively short treatment period.  Menstrual periods were not taken into account A higher dropout rate in the carbamazepine group and a regrouping of the categories for further statistical analysis. The carbamazepine patients that dropped out did so due to clinical worsening.	Twenty inpatients (14 women and six men, mean age = 32.7 years; range 22-45) fulfilling the DSM-IV criteria for BPD and with a score of at least 7 in the Gunderson and Kolb DIB	32 days of carbamazepine treatment (n=10), administered in a single daily dose. psychotropic drug washout period of at least 10 days before the beginning of the treatment period.	Placebo (n=10)	Hamilton's 24-item Depression Rating Scale (HDRS-24). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). The Global Assessment Scale (GAS). The 90-item Symptom Check List SCL-90.	HDRS, GAS and BPRS, the repeated measures analysis of variance showed that the interaction between treatment and time was not significant, indicating a similar evolution in the two groups. Significant time effects between the baseline and day 8 of treatment were found for the total SCL-90 score (P=0.048), for subscale 3 (Interpersonal relationships) (P= 0.036), for subscale 4 (Depression) (P = 0.026), for subscale 8 (Paranoid ideation) (P=0.009) and for subscale 9 (Psychoticism) (P=0.040). An
Divalproex Sodium Treatment of Women With Borderline Personality Disorder and Bipolar II Disorder: A Double-	Psychiatric outpatients	double-blind placebo-controlled trial	Medium to high risk of bias Only women participated in the study. Relatively few subjects, 20 individuals in the treatment group and only 10 individuals in the placebo group.	30 female subjects aged 18 to 40 years who met Revised Diagnostic Interview for Borderlines and	6 months of divalproex treatment (n=20) Initially 2X250 mg/day. Dose adjusted to achieve serum	Placebo (n=10)	Two self report measures: changes on the interpersonal sensitivity, anger/hostility, and depression scales of the Symptom	Using a last-observation-carried-forward paradigm and controlling for baseline severity, divalproex sodium proved to be superior to placebo in

Blind Placebo-Controlled Pilot Study  Frankenburg et al  2002 [ii]  USA			High drop-off: 50% of divalproex group fulfilled study, corresponding value for placebo-group: 40%.  Analyses of effects were performed at week 8 due to the high drop-off	DSM-IV criteria for borderline personality disorder	divalproex level 50-100 mg/L		Checklist 90 (SCL-90) and the total score of the modified Overt Aggression Scale (MOAS).	diminishing interpersonal sensitivity and anger/hostility as measured by the SCL-90 as well as overall aggression as measured by the MOAS
A Preliminary Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Divalproex Sodium in Borderline Personality Disorder  Hollander et al  2001 [iii]  USA	Psychiatric outpatients	double-blind placebo-controlled trial	High risk of bias  Few subjects. Only 12 patients in the divalproex group and 4 in the placebo group. High drop-off No patient on placebo fulfilled the study.	21 subjects, 10 men, 11 women, mean age 38,6 years (range 18-62) who met the criteria for borderline personality disorder.	10 weeks of divalproex treatment (n=12). Dose at beginning 250 mg/day. Dose adjusted to achieve 80 mg/L	Placebo (n=4)	Change was assessed in global symptom severity (Clinical Global Impressions-Improvement Scale [CGI-I]) and functioning (Global Assessment Scale [GAS]) as well as in specific core symptoms (depression, aggression, irritability, and suicidality).	There was significant improvement from baseline in both global measures (CGI-I and GAS) following divalproex sodium treatment.

**Tabell 2. Exklusionslista från sökning av studier som utvärderat effekten av valproat, lamotrigin, karbamazepin eller topiramat på aggressivt beteende hos personer med personlighetsyndrom.**

	<b>Studie</b>	<b>Exkl orsak</b>
1	Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, Sommerville KW, Nemeroff CB. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. <i>Neuropsychopharmacology</i> . 2003 Jun;28(6):1186-97.	Fel utfallsmått
2	Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, Nickel MK. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>J Psychopharmacol</i> . 2005 May;19(3):287-91.	Fel utfallsmått
3	Leiberich P, Nickel MK, Tritt K, Pedrosa Gil F. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. <i>J Psychopharmacol</i> . 2008 Sep;22(7):805-8.	Fel utfallsmått
4	Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2004 Nov;65(11):1515-9.	Fel utfallsmått
5	Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Mühlbacher M, Tritt K, Krawczyk J, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Biol Psychiatry</i> . 2005 Mar 1;57(5):495-9.	Fel utfallsmått
6	Nickel MK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. <i>Eur Psychiatry</i> . 2008 Mar;23(2):115-7.	Fel utfallsmått
7	Cueva EJ, John E, Small AM, Armenteros, JI, Perry R, Campbell M. Carbamazepine in Aggressive Children with Conduct Disorder: A Double-Blind and Placebo-Controlled Study. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 1996. Apr;35(4):480-90.	Fel population
8	Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. <i>Am J Psychiatry</i> . 1986 Apr;143(4):519-22.	Fel utfallsmått
9	Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Greve KW, Adams D, Houston RJ. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. <i>Exp Clin Psychopharmacol</i> . 2005 Feb;13(1):72-7.	Fel population
10	Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin FM, Parides M, Daniel W, Susser E, Klein DF. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. <i>Am J Psychiatry</i> . 2000 May;157(5):818-20.	Fel population



11	Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2005 Aug;15(4):682-92.	Fel population
12	Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2009 Sep;24(5):270-5.	Fel utfallsmått
13	Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, Fartacek R, Lahmann C, Buschmann W, Tritt K, Bachler E, Mitterlehner F, Pedrosa Gil F, Leiberich P, Rother WK, Egger C. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 2006 Feb;26(1):61-6.	Fel utfallsmått
14	Nickel M, Loew T. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. <i>European psychiatry</i> , 2008; 23 (2): 115-17.	Fel utfallsmått
15	Bellino S, Bozzatello P, Brunetti C, Grandi E, Bogetto F. Omega-3 fatty acids associated with valproate in the treatment of borderline personality disorder: a controlled study. <i>Journal of psychopathology</i> , 2013; 19 (4): 296-303.	Fel utfallsmått, dubbelpubl Bellino 2014
16	Bellino S, Bozzatello P, Rocca G, Bogetto F. Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. <i>J Psychopharmacol</i> . 2014 Feb;28(2):125-32.	Fel utfallsmått dubbelpubl Bellino 2013
17	Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of association with valproic acid P. Bozzatello <sup>1</sup> °, S. Bellino <sup>1</sup> , F. Bogetto <sup>2</sup> <sup>1</sup> Centre for Personality Disorders Psychiatric Clinic 1, Department of Neuroscience University of Turin, Turin, Italy; <sup>2</sup> Psychiatric Clinic 1, Department of Neuroscience University of Turin, Turin, Italy	Fel intervention konferensabstrakt
18	Bozzatello P, Rocca P, Bellino S. Combination of Omega-3 Fatty Acids and Valproic Acid in Treatment of Borderline Personality Disorder: A Follow-Up Study. <i>Clin Drug Investig</i> . 2018 Apr;38(4):367-372.	Fel utfallsmått
19	Eatmon CV, Daniel JS. Should you use an anticonvulsant to treat impulsivity and aggression? <i>Current Psychiatry</i> , 2014; 13 (4): 49-51.	Översikt
20	Joubert PM. Psychiatric uses of topiramate: What is the current evidence? <i>South African Journal of Psychiatry</i> , 2008; 14 (2): 44-50.	Översikt
21	Pavlovic ZM. Lamotrigine for the treatment of impulsive aggression and affective symptoms in a patient with borderline personality disorder comorbid with body dysmorphic disorder. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> . 2008 Winter;20(1):121-2.	Fel studiedesign

22	Pavlovic ZM. Augmentation of clozapine's antiaggressive properties with lamotrigine in a patient with chronic disorganized schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2008 Feb;28(1):119-20	Fel studiedesign
23	Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2011 Oct;14(9):1257-88.	Översikt
24	Saunders EF, Silk KR. Personality trait dimensions and the pharmacological treatment of borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol. 2009 Oct;29(5):461-7.	Översikt
25	Mood stabilisers in the treatment of personality disorders and comorbid depression M. Todorovic <sup>1</sup> , I. Perunicic <sup>1</sup> , I. Rakovic <sup>1</sup> <sup>1</sup> Institute of mental health, Clinical Ward, Belgrade, Serbia	Fel utfallsmått konferensabstrakt
26	Zarghami M, Sheikhmoonesi F, Ala S, Yazdani J, Farnia S. A comparative study of beneficial effects of Olanzapine and sodium valproate on aggressive behavior of patients who are on methadone maintenance therapy: a randomized triple blind clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Apr;17(8):1073-81.	Fel population

## Referenser

- i. de la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1994; 4 (4): 479-86.
- ii. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63 (5): 442-6.
- iii. Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock CA, Grossman R, Siever LJ, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproesodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (3):199-203.