



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2015-05-20. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Behandling av aggressivitet och agitation vid psykos

En psykos kan orsakas av flera olika sjukdomar, exempelvis schizofreni. En akut psykos orsakas ofta av narkotika. Vid aggressivitet och oro i samband med en akut psykos behövs snabbverkande lugnande behandling.

Fråga:

Vilken evidens finns för behandling av aggressivitet i samband med akut psykos?

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har identifierat åtta systematiska översikter publicerade efter år 2004 som tar upp behandling av akut psykos. En av dessa gäller amfetamininducerad psykos, i de övriga har deltagarna någon psykossjukdom. Alla författarna drar slutsatsen att fler studier behövs för att man säkert ska kunna säga något om vilka behandlingar som är effektiva vid akut psykos.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom de enskilda studiernas kvalitet inte bedömts och resultaten inte vägts samman. Här redovisas därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Flera olika sjukdomar räknas till psykosjukdomar, till exempel schizofreni och bipolär sjukdom. En akut psykos kan också komma efter missbruk av droger, exempelvis amfetamin. Symtom vid en psykos är bland annat hallucinationer och förändrad verklighetsuppfattning. I genomsnitt får 15 personer av 100 000 en psykos varje år [1].

En akut psykos med agiterat och aggressivt beteende medför flera risker, både för personen själv men även för dennes omgivning. Läkemedel som används vid behandling av aggressivitet och agitation vid akut psykos bör ha snabb lugnande eller sedativ effekt, och ha få komplikationer och biverkningar.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed, Cochrane Library, och PsycINFO. Vi har endast inkluderat systematiska översikter publicerade de senaste tio åren.

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 1 589 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har 28 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext. Åtta artiklar ingår i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen. Observera att vi varken har bedömt kvaliteten på översikterna eller de ingående studierna. Det är sannolikt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Systematiska översikter

För alla översikter utom två gäller att författarna endast gjort litteratursökningar i Cochrane Library’s schizofrenigrupps eget register. Detta är inte tillgängligt för allmänheten och gör att det kan vara svårt att bedöma om relevanta studier kan ha missats. Flera av översikterna exkluderar studier där majoriteten av populationen haft psykos orsakad av droger eller alkohol. Generellt gör man inga begränsningar vad gäller dos, antal doser, eller administreringsätt av läkemedlen. Ett flertal olika skattningsskalor har använts i de studier som inkluderats i översikterna (Tabell 1). Det är också en generell brist på stora välgjorda studier med låg risk för bias. Flera av studierna är publicerade på 1900-talet (1969–1999).



Tabell 1. Skolor som använts vid utvärdering

Mental state
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
Simpson-Angus Scale (SAS)
Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (IMPS)
Positive And Negative Symptom Scale (PANSS)
Mini-Mental State Examination
Clinical Global Improvement – Severity (CGI-S)
Neuropsychiatric Inventory/Nursing Home Version (NPI/NH)
Young Mania Rating Scale (YMRS)
Global state
Clinical Global Impression (CGI)
Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)
Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)
Ramsay Sedation Scale (RSS)
Adverse effects
Barnes Akathisia Global Score
Barnes Akathisia Scale (BAS)
Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)
UKU Side Effects Rating Scale (UKU-SERS)
Simpson-Angus Scale (SAS)
Treatment Emergent Symptom Scale (TESS)
Behaviour
Agitated Behaviour Scale (ABS/CABS)
Agitation Calmness Evaluation Scale (ACES)
Cohen-Mansfield Agitation Inventory
Nurses Observational Scale of Inpatients Education (NOSIE)
Overt Aggression Scale (OAS)
Overt Aggression Severity Scale (OASS)
PANSS-EC



Tabell 2. Systematiska översikter

Inkluderande studier och population	Intervention och kontroll	Primära utfallsmått
Richards och medförfattare 2015 [2]		
RCT: 5 CCT: 1 Fallserier: 12 Fallrapporter: 29 Personer med psykos eller agitation orsakad av amfetamin eller dess derivat. n=506	Farmakologisk behandling	Ej rapporterat
Författarens slutsatser: "High-quality evidence for pharmacologic treatment of overdose from ARDA is limited but can help guide management of acute agitation, psychosis, tachycardia, and hypertension. The use of butyrophenone and later-generation antipsychotics, benzodiazepines, and β -blockers is recommended based on existing evidence. Future randomized prospective trials are needed to evaluate new agents and further define treatment of these patients."		
Gillies och medförfattare 2013 [3]		
RCT: 21 Personer med aggressivt eller agiterat beteende som antas orsakas av psykotisk sjukdom (hos minst 60 % av patienterna). Antal patienter i studierna var mellan 16 och 301.	Intervention Benzodiazepin ensamt – 31 namngivna, alla doser och administrationsätt Kontroll Placebo Annan benzodiazepin, alla doser och administreringsätt Antipsykotiska läkemedel – 42 namngivna, alla doser och administreringsätt Annan kombination av läkemedel (benzodiazepin + antipsykotika, antipsykotika + antihistamin/antikolinerg) – alla doser och administreringsätt Intervention Benzodiazepin tillsammans med antipsykotika – alla doser och administreringsätt Kontroll Placebo Antipsykotika – alla doser och administreringsätt	Effekt Global impression – no improvement as defined by each study Utfall som inträffar max 48 timmar efter administrering av läkemedel.



Inkluderande studier och population	Intervention och kontroll	Primära utfallsmått
	<p>Annan kombination av läkemedel (benzodiazepin + antipsykotika, antipsykotika + antihistamin/antikolinerg) – alla doser och administreringsätt</p> <p>Icke-farmakologisk behandling</p>	
<p>Författarens slutsatser:</p> <p>”The evidence from trials for the use of benzodiazepines alone is not good. There were relatively little good data and most trials are too small to highlight differences in either positive or negative effects. Adding a benzodiazepine to other drugs does not seem to confer clear advantage and has potential for adding unnecessary adverse effects. Sole use of older antipsychotics unaccompanied by anticholinergic drugs seems difficult to justify. Much more high quality research is needed in this area.”</p>		
<p>Powney och medförfattare 2012 [4]</p>		
<p>RCT: 32</p> <p>Över 80 % av populationen hade diagnosen schizofreni. Övriga hade bland annat schizoaffective disorder, schizofreniform disorder, bipolär sjukdom eller psykos ej närmare specificerat. Endast en mindre del hade substansinducerad psykos</p> <p>n= 3 877</p>	<p>Intervention</p> <p>Haloperidol ensamt – alla doser och administreringsätt</p> <p>Kontroll</p> <p>Placebo</p> <p>Ingen intervention</p> <p>Annan antipsykotika – alla doser och administreringsätt</p> <p>Benzodiazepin – alla doser och administreringsätt</p> <p>Antiepileptika – alla doser och administreringsätt</p> <p>Kombination av läkemedel – alla doser och administreringsätt</p>	<p>Effekt</p> <p>Ej lugn eller sovande vid upp till 30 minuter</p> <p>Upprepat behov av snabb medicinering.</p>
<p>Författarens slutsatser:</p> <p>”If no other alternative exists, sole use of intramuscular haloperidol could be life-saving. Where additional drugs to offset the adverse effects are available, sole use of haloperidol for the extreme emergency, in situations of coercion, could be considered unethical. Addition of the sedating promethazine has support from better-grade evidence from within randomised trials. Use of an alternative antipsychotic drug is only partially supported by fragmented and poor-grade evidence. Evidence for use of newer generation antipsychotic alternatives is no stronger than that for older drugs. Adding a benzodiazepine to haloperidol does not have strong evidence of benefit and carries a risk of additional harm.</p> <p>After six decades of use for emergency rapid tranquillisation, this is still an area in need of good independent trials relevant to real world practice.”</p>		



Inkluderande studier och population	Intervention och kontroll	Primära utfallsmått
Jayakody och medförfattare 2012 [5]		
RCT: 9 Akut sjuka med psykos orsakad av schizofreni eller mani. Antal patienter i studierna var mellan 30 och 169.	Intervention Zuklopentixolacetat – alla doser, intramuskulär injektion Kontroll Standardbehandling Nya icke godkända läkemedel	Lugn Sedering Global State Mental State Komplikationer
Författarens slutsatser: “Recommendations on the use of zuclopenthixol acetate for the management of psychiatric emergencies in preference to 'standard' treatment have to be viewed with caution. Most of the small trials present important methodological flaws and findings are poorly reported. This review did not find any suggestion that zuclopenthixol acetate is more or less effective in controlling aggressive acute psychosis, or in preventing adverse effects than intramuscular haloperidol, and neither seemed to have a rapid onset of action. Use of zuclopenthixol acetate may result in less numerous coercive injections and low doses of the drug may be as effective as higher doses. Well-conducted pragmatic randomised controlled trials are needed.”		
Ahmed och medförfattare 2010 [6]		
RCT: 1 Personer med akut aggressiv episod som antas bero på psykotisk sjukdom n=30	Intervention Klorpromazin ensamt – alla doser, oralt eller via intramuskulär injektion Kontroll Annan antipsykotika – alla doser, oralt eller via intramuskulär injektion Benzodiazepin – alla doser, oralt eller via intramuskulär injektion Antiepileptika – alla doser, oralt eller via intramuskulär injektion Placebo Ingen intervention Intervention Klorpromazin i kombination med andra läkemedel Kontroll Annan intervention Placebo Ingen intervention	Ej lugn eller sovande vid upp till 30 minuter (intramuskulärt) eller 60 minuter (oralt)
Författarens slutsatser:		



Inkluderande studier och population	Intervention och kontroll	Primära utfallsmått
<p>“Overall the quality of evidence is limited, poor and dated. Where drugs that have been better evaluated are available, it may be best to avoid use of chlorpromazine. Where chlorpromazine is used for acute aggression or where choices are limited, relevant trials are possible and urgently needed.”</p>		
<p>Huf och medförfattare 2009 [7]</p>		
<p>RCT: 4 n=1 117</p>	<p>Intervention Haloperidol tillsammans med prometazin – alla doser, via intramuskulär injektion</p> <p>Kontroll Haloperidol ensamt – alla doser, via intramuskulär injektion Annan antipsykotika – alla doser, via intramuskulär injektion Benzodiazepin – alla doser, via intramuskulär injektion Antiepileptika – alla doser, via intramuskulär injektion Haloperidol tillsammans med benzodiazepin – alla doser, via intramuskulär injektion Placebo Ingen intervention</p>	<p>Ej lugn eller sovande vid upp till 30 minuter Ytterligare en aggressiv episod inom 24 timmar Specifika och allvarliga komplikationer inom 24 timmar</p>
<p>Författarens slutsatser: “All treatments evaluated within the included studies are effective. Benzodiazepines, however, have the potential to cause respiratory depression, probably midazolam more so than lorazepam, and use of this group of drugs outside of services fully confident of observing for and managing the consequences of respiratory distress is difficult to justify. Haloperidol used on its own is at such risk of generating preventable adverse effects that unless it is the only choice, this evidence directs that this sole treatment should be avoided. Olanzapine IM is valuable when compared with haloperidol plus promethazine but its duration of action is short and re-injection is frequently needed. Haloperidol plus promethazine used in two diverse situations in Brazil and India has much evidence to support its swift and safe clinically valuable effects.”</p>		
<p>Muralidharan och medförfattare 2006 [8]</p>		
<p>Inga relevanta studier</p>	<p>Intervention Tekniker för att deskalera aggressivt beteende</p>	<p>Våld mot sig själv eller andra</p>
<p>Författarens slutsatser: “Current non-pharmacological approaches to containment of disturbed or violent behaviour are not supported by evidence from controlled studies. Clinical practice is based on evidence</p>		



Inkluderande studier och population	Intervention och kontroll	Primära utfallsmått
that is not derived from trials and continued practice entirely outside of well designed, conducted and reported randomised studies is difficult to justify.”		
Belgamwar och medförfattare 2005 [9]		
<p>RCT=4</p> <p>Personer med schizofreni, schizofreniform eller schizoaffective disorder, personer med Alzheimer eller vaskulär demens, och personer med bipolär sjukdom</p> <p>n=1054</p>	<p>Intervention</p> <p>Olanzapin – alla doser, via intramuskulär injektion</p> <p>Olanzapin velotab – alla doser, oralt</p> <p>Kontroll</p> <p>Andra antipsykotika – alla doser, via intramuskulär injektion</p> <p>Andra antipsykotika – alla doser, oralt</p> <p>Benzodiazepin – alla doser, via intramuskulär injektion</p> <p>Benzodiazepin – alla doser, oralt</p> <p>Kombination av läkemedel – alla doser, via intramuskulär injektion</p> <p>Kombination av läkemedel – alla doser, oralt</p> <p>Verbala lugnande tekniker</p> <p>Placebo</p> <p>Ingen behandling</p>	<p>Lugn</p> <p>Aggression</p> <p>Skada hos andra</p> <p>Tvångsbehandling</p> <p>Förändringar i compliance</p> <p>Sedering</p> <p>Kliniskt signifikant reducering av symtom</p> <p>Behandlingsacceptans</p> <p>Längd på sjukhusvistelse</p> <p>Vårdtillfredsställelse</p>
<p>Författarens slutsatser:</p> <p>“Data relevant to the effects of olanzapine IM are taken from some studies that may not be considered ethical in many places, all are funded by a company with a pecuniary interest in the result. These studies often poorly report outcomes that are difficult to interpret for routine care. Other important outcomes are not recorded at all. Nevertheless, olanzapine IM probably has some value in helping manage acute aggression or agitation, especially where it is necessary to avoid some of the older, better, known treatments. Olanzapine causes fewer movement disorders than haloperidol and more than lorazepam. The value of the oro-dispersable velotab preparation is untested in trials. There is a need for well designed, conducted and reported randomised studies in this area. Such studies are possible and, we argue, should be designed with the patient groups and clinicians in mind. They should report outcomes of relevance to the management of people at this difficult point in their illness.”</p>		



Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Jessica Dagerhamn, Madelene Lusth Sjöberg och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 28 April 2015		
Acute psychosis		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features"[Mesh]	118 336
2.	(psychos*[Title/Abstract]) OR psychot*[Title/Abstract]	176 859
3.	1 OR 2	261 362
4.	acute[Title/Abstract]	896 574
5.	3 AND 4	13 554
Final	5 AND systematic[sb]	546

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[TIAB] = Title or abstract

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cohrane Library via Wiley 28 April 2015		
Acute psychosis		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features] explode all trees	5 870
2.	acute:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69 365
Final	1 AND 2	CDSR/23 DARE/6 HTA/2

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy



[TI,AB,KW] = Title, abstract, or keyword
* = Truncation

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
HTA = Health Technology Assessments

PsycINFO via ebsco.com 28 April 2015		
Skriv rubrik här...		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MM "Psychosis" OR MM "Acute Psychosis" OR MM "Affective Psychosis" OR MM "Alcoholic Psychosis" OR MM "Capgras Syndrome" OR MM "Childhood Psychosis" OR MM "Chronic Psychosis" OR MM "Experimental Psychosis" OR MM "Hallucinosi s" OR MM "Paranoia (Psychosis)" OR MM "Postpartum Psychosis" OR MM "Reactive Psychosis" OR MM "Schizophrenia" OR MM "Senile Psychosis" OR MM "Toxic Psychoses"	83 524
Limits:		
2.	Limiters Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis	
3.	Source Types: Academic Journals	
4.	2 OR 3	
Final	1 AND 4	1075

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the “Cinahl Headings” thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



Referenser

1. <http://www.1177.se/Stockholm/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Psykoser/>.
Besökt 2015-05-19;
2. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: A systematic clinical review. *Drug and alcohol dependence* 2015;150:1-13.
3. Gillies, D, Stephanie S, Alison B, John R. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
4. Powney Melanie J, Adams Clive E, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
5. Jayakody K, Gibson Roger C, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
6. Ahmed U, Jones H, Adams Clive E. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010
7. Huf G, Alexander J, Allen Michael H, Raveendran Nirmal S. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
8. Muralidharan S, Fenton M. Containment strategies for people with serious mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
9. Belgamwar Ravindra B, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005