

# Clotiapine als acute ingrijpmedicatie: nauwelijks wetenschappelijke onderbouwing

J. CLAEYS, C. BERVOETS, J. DE FRUYT

**ACHTERGROND** Voor Vlaamse psychiaters is clotiapine één van de behandelopties bij de aanpak van acute agitatie. Onduidelijkheid bestaat over de wetenschappelijke basis van deze praktijk.

**DOEL** Nagaan of het gebruik van clotiapine als acute ingrijpmedicatie wetenschappelijk verantwoord is.

**METHODE** Studies over clotiapine werden geïdentificeerd met een systematisch literatuuronderzoek.

**RESULTATEN** De doeltreffendheid en de veiligheid van clotiapine als acute ingrijpmedicatie werden geëvalueerd in 2 gerandomiseerde gecontroleerde studies. Hierbij werd clotiapine (intramusculair toegediend) vergeleken met zuclopentixolacetaat en lorazepam. Clotiapine was even doeltreffend als de controlebehandelingen. Clotiapine veroorzaakte minder anticholinerge bijwerkingen (vs. zuclopentixolacetaat) en meer extrapiramidale bijwerkingen (vs. lorazepam). De totale onderzoekspopulatie telde slechts 102 patiënten, van wie 51 behandeld met clotiapine. De kwaliteit van de gerapporteerde data was laag, waardoor eenduidige conclusies moeilijk te trekken zijn.

**CONCLUSIE** Wetenschappelijke evidentie voor het gebruik van clotiapine als acute ingrijpmedicatie is klein tot nagenoeg niet-bestaand. Gezien de beschikbaarheid van alternatieven dient dit gebruik van clotiapine ter discussie te worden gesteld.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)3, 175-180

**TREFWOORDEN** acute agitatie, clotiapine, ingrijpmedicatie, spoedeisende psychiatrie



Clotiapine werd in de jaren zestig ontwikkeld door Wander, een Zwitsers farmaceutisch bedrijf, ook bekend door de ontwikkeling van clozapine. Actuele commercialisatie gebeurt door het Franse bedrijf Juvise. Clotiapine is in een beperkt aantal landen op de markt: Argentinië, België, Israël, Italië, Spanje, Taiwan, Zuid-Afrika en Zwitserland. Op de Belgische markt is clotiapine beschikbaar als deelbare comprimés (40 mg) en ampullen (40 mg; voor intramusculair of intraveneus gebruik).

Clotiapine (2-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyloxy)-11H-dibenzo-(b,f)(1,4)-thiazepine is een dibenzothiazepineantipsychoticum, door sommige auteurs als een atypisch antipsychoticum 'avant la lettre' beschreven, met farmacodynamische eigenschappen die sterk lijken op die van

clozapine (Lokshin e.a. 1998). Affiniteit voor meerdere receptoren wordt beschreven: 5HT<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>, alfa<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, muscarine, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>1D</sub> (in afnemende volgorde). Ook affiniteit voor o.a. 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub>- en GABA<sub>A</sub>-receptoren wordt vermeld (Carpenter e.a. 2003; Sporkert e.a. 2007; Lyseng-Williamson 2015).

In de bijsluitertekst (bijgewerkt op 27-5-2010) worden als indicaties vermeld: agressieve toestand, acute of subacute psychose, chronische psychose en psychomotorische agitatie.

De farmacokinetiek is niet goed bekend; eliminatie zou gebeuren in 24 tot 140 uur. Bijwerkingen van clotiapine zouden in principe te voorspellen zijn vanuit het farmacodynamisch profiel. Door het gebrek aan grootschalige kli-

nische studies ontbreken echter specifieke data hieromtrent (Lyseng-Williamson 2015). In de literatuur wordt clotiapine, zoals veel andere antipsychotica, geassocieerd met verhoogd risico op verlengd QT-interval, ventriculaire ritmestoornissen en plotse cardiale dood (Girardin e.a. 2013; Wu e.a. 2015). Specifieke data hieromtrent zijn echter schaars.

Er is in België langdurige ervaring met het gebruik van clotiapine bij de behandeling van patiënten met een psychotische stoornis in het algemeen en bij geagiteerde patiënten (al dan niet ten gevolge van een psychotische stoornis) in het bijzonder (Collard e.a. 1970; Collard 1973). Recent onderzoek naar de registratie van het gebruik van antipsychotica in de ambulante praktijk, van Morrens en Dom (2015) en Morrens e.a. (2015), toonde een nagenoeg constant gebruik van clotiapine (peroraal) in de periode 1997-2012. In 2012 schreven huisartsen, psychiaters en neurologen 1.097.475 gedefinieerde dagdoses clotiapine (DDD = 80 mg) voor: 73.165 verpakkingen. 10.662 ambulante patiënten werden in 2012 met clotiapine (peroraal) behandeld (M. Morrens, schriftelijke mededeling, 2015).

Over het specifieke gebruik van clotiapine in de spoedeisende psychiatrie zijn geen exacte data bekend. In het onderzoek van Lepping (2013), die experts uit 21 Europese landen bevroeg naar het gebruik van psychofarmaca bij de aanpak van geweld en agressie, werd alleen in België clotiapine als één van de keuzeproducten beschreven. Recent onderzoek van Bervoets e.a. (2015), die Vlaamse psychiaters en spoedartsen vroegen naar het gebruik van psychofarmaca bij acute agitatie, bevestigde deze typisch Belgische praktijk. In dit onderzoek werd onderscheid gemaakt tussen patiënten die al dan niet in afzondering verbleven. Bij niet afgezonderde patiënten was clotiapine eerste keuze bij 19,4% van de respondenten: derde in de rij na olanzapine (22,2%) en lorazepam (21,3%). Bij afgezonderde patiënten was clotiapine eerste keuze bij 21,3% van de respondenten: eerste in de rij en ex aequo met olanzapine, voor droperidol (14,8%). Jammer genoeg werd bij deze bevraging geen onderscheid gemaakt tussen peroraal en parenteraal gebruik. Gezien de indicatie en zeker bij de afgezonderde patiënten kan men echter parenteraal gebruik veronderstellen.

Bij 10-20% van psychiatrische spoedaanmeldingen is een interventie vereist wegens agitatie (De Fruyt & Demyttenaere 2004; Zeller & Rhoades 2010). Medicamenteus ingrijpen is hierbij vereist wanneer andere de-escalatie-technieken falen. Hoewel Belgische richtlijnen voor de farmacologische aanpak van agitatie ontbreken, lijkt de praktijk (Bervoets e.a. 2015; gebruik van olanzapine, lorazepam en droperidol) wetenschappelijk verantwoord: in het literatuuronderzoek van Bak e.a. (2011) werd de effec-

## AUTEURS

**JONAS CLAEYS**, destijds: psychiater in opleiding, Universitaire dienst psychiatrie, UZ Gent; thans: psychiater, Dienst Psychiatrie, AZ Zeno.

**CHRIS BERVOETS**, psychiater, Universitair Centrum voor Obsessieve-Compulsieve Stoornissen, UPC KU Leuven, campus Gasthuisberg.

**JÜRGEN DE FRUYT**, psychiater, Dienst Psychiatrie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

## CORRESPONDENTIEADRES

Jürgen De Fruyt, Dienst Psychiatrie-Psychosomatiek, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Ruddershove 10, 8000 Brugge, België.  
E-mail: jurgendefruyt@skynet.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-9-2016.

tiviteit van o.a. olanzapine en lorazepam beschreven; Budiharto en De Fruyt (2013) beschreven de effectiviteit van droperidol.

Of de Belgische praktijk wat betreft clotiapine (Lepping 2013; Bervoets e.a. 2015) evenzeer verantwoord is, is voornog niet duidelijk. Wij verrichtten een literatuuronderzoek naar de doeltreffendheid en de veiligheid van clotiapine als acute ingrijpmedicatie om hierop een antwoord te geven.

## METHODE

Wij verrichtten een Medline-onderzoek met zoekopdracht: 'clotiapine OR clothiapine OR Etumine OR Entumin OR Etumina OR Etomine OR Entumine'.

Inclusiecriteria waren: gebruik (peroraal of parenteraal) van clotiapine, in de acute behandeling van geagiteerde patiënten (onafhankelijk van de onderliggende stoornis) en gerandomiseerd onderzoek (vergelijking met placebo of actief product; RCT). Gezien de specifieke focus op het gebruik in de spoedeisende psychiatrie werden enkel studies geïncludeerd die een uitkomst binnen de 24 uur beschreven. Zowel Nederlandstalige als Engelstalige artikelen kwamen in aanmerking.

Het Medline-onderzoek werd aangevuld met een analogo onderzoek (wat betreft zoekopdracht en inclusiecriteria) via Web of Science. Deze zoekopdracht resulteerde in 72 en 58 artikelen (resp. Medline en Web of Science). Na lezen van titel, abstract en – indien nodig – de volledige tekst, werden drie RCT's geselecteerd. Slechts één RCT (Subramaney e.a. 1998) voldeed aan alle inclusiecriteria. Twee

andere RCT's (Perales e.a. 1974; Jacobsson e.a. 1974) werden niet geselecteerd wegens gebruik van andere taal dan Engels of Nederlands of wegens ontbreken van uitkomstmaten binnen de 24 uur.

Het opvragen van Subramaney e.a. (1998; in principe vrij te consulteren op de website van de *South African Medical Journal*) lukte niet. We schreven zowel de auteurs als de uitgeverij herhaaldelijk aan hieromtrent, evenwel zonder resultaat. Wel bezorgden de auteurs ons een overzichtsartikel (Carpenter e.a. 2003; niet aanwezig in onze initiële zoekopdracht), waarin naar Subramaney e.a. (1998) verwezen werd.

Tijdens het voorbereiden van de eerste revisie werd het originele artikel ons uiteindelijk toch bezorgd door een collega met een uitgebreid netwerk in de psychosoziale zorg. Nalezen van de literatuurlijst van een overzichtsartikel (Carpenter e.a. 2004) leverde één bijkomende studie (Uys & Berk 1996) op: deze studie is ongepubliceerd, beperkte

data werden enkel als poster gepresenteerd en ons bezorgd door één van de auteurs.

Gezien de beperkte resultaten van onze zoekopdracht, schreven wij Juvisse aan met de vraag naar bijkomende informatie. Ook vroegen we hen naar de verkoopcijfers van clotiapine voor parenteraal gebruik in België. Ondanks initiële toezegging gaf het bedrijf aan onze herhaaldelijke vraag geen gevolg.

## RESULTATEN

**TABEL 1** geeft een overzicht van de twee geselecteerde studies en de belangrijkste resultaten. In lijn met de oorspronkelijke onderzoeksvraag wordt vooral gefocust op uitkomstmaten binnen de 24 uur.

Uys en Berk (1996) verrichtten een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de doeltreffendheid van intramusculair (IM) clotiapine versus IM zuclopentixolacetaat. Doeltreffendheid en veiligheid werden ingeschat met

**TABEL 1** Gerandomiseerd onderzoek naar clotiapine in de acute behandeling van geagiteerde patiënten

|                                  | Uys & Berk (1996)  | Subramaney e.a. (1998)   |
|----------------------------------|--|--|
| Onderzoek                        | Gerandomiseerd, dubbelblind, 6 dagen follow-up   | Gerandomiseerd, dubbelblind, één week follow-up  |
| Populatie                        | Patiënten met psychotische stoornis (breed gedefinieerd), bij wie acute antipsychotische behandeling nodig is  | Patiënten met psychotische stoornis (breed gedefinieerd) en agressief, gedesorganiseerd gedrag   |
| Informed consent                 | Niet vermeld   | Ja   |
| Setting                          | Opname   | Opname   |
| Leeftijd                         | 18-65 jaar   | 18-45 jaar   |
| Interventie                      | Clotiapine IM, 40 mg initieel, max. 80-160 mg/dag (n = 21)<br>Zuclopentixolacetaat IM, 150 mg, eenmalig herhaald na 72 h (n = 21)  | Clotiapine IM, max. 40 mg/6 h (n = 30)<br>Lorazepam IM, max. 4 mg/6 h (n = 30)<br>Alle patiënten werden tevens behandeld met haloperidol (10 mg/dag, orale inname)   |
| Doeltreffendheid en bijwerkingen | Geen significant verschil tussen beide behandelingen werd vastgesteld wat betreft doeltreffendheid (o.a. afname van symptoomscores op de BPRS en <i>Clinical Global Impression Scale</i> , gedragscontrole, sedatie, aantal injecties) en bijwerkingen. In beide groepen trad sedatie snel op en piekte rond 8 uur. Patiënten behandeld met zuclopentixolacetaat hadden wel meer anticholinerge medicatie nodig: 9/21 versus 1/21. | Clotiapine en lorazepam, wanneer toegevoegd aan haloperidol 10 mg, waren even doeltreffende behandelingen: significante afname van symptoomscores op de BPRS en OAS. Gegevens binnen 24 h waren enkel beschikbaar voor de OAS: in de clotiapinegroep waren OAS-scores (met SD) bij aanvang en dag 1 resp.: 6,43 (4,07) en 1,33 (2,78), in de lorazepamgroep waren dit resp.: 5,87 (3,27) en 1,83 (3,14).<br>Significant minder extrapiramidale bijwerkingen deden zich voor met lorazepam. Op dag 1 waren SAS-scores (met SD) voor clotiapine en lorazepam resp. 2,67 (2,43) en 1,2 (1,818). |

meerdere instrumenten, waarvan echter nagenoeg geen numerieke data werden gepresenteerd in de postersamenvatting.

Subramaney e.a. (1998) verrichtten een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de doeltreffendheid van 1m clotiapine versus 1m lorazepam. Inschatting van doeltreffendheid en veiligheid gebeurde met de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), *Overt Aggression Scale* (OAS) en *Simpson-Angus Scale* (SAS). De toediening van clotiapine en lorazepam mocht om de 6 uur worden herhaald: geen informatie werd gegeven over hoe vaak dit was toegepast of wat de totale dosis betrof in de studieperiode.

## DISCUSSIE

In een poging om het courante gebruik van clotiapine als spoedeisende medicatie in België (Lepping 2013; Bervoets e.a. 2015) wetenschappelijk te onderbouwen, kwamen wij van een zeer kale reis terug. Onze zoekopdracht (gerandomiseerd onderzoek over het gebruik van clotiapine in de acute behandeling van geagiteerde patiënten; focus op de eerste 24 uur van behandeling) resulteerde in slechts 2 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken. Clotiapine (intramusculair toegediend) werd hierbij vergeleken met zuclopentixolacetaat (Uys & Berk 1996) en lorazepam (Subramaney e.a. 1998). In beide onderzoeken betrof het opgenomen patiënten met breed gedefinieerde psychotische stoornis en agitatie. De totale onderzoekspopulatie telde 102 patiënten van wie 51 behandeld met clotiapine. Deze selectie bevestigt de bevindingen van een eerder overzichtsartikel (Carpenter e.a. 2004).

### Problemen

Rapportage en interpretatie van de zoekresultaten werden door meerdere factoren bemoeilijkt. Een eerste probleem betrof de zeer gebrekkige kwaliteit van de gerapporteerde data: beperkt in aantal en onvolledig. Het onderzoek van Uys en Berk (1996) was enkel beschikbaar als postersamenvatting. Een tweede probleem betrof het gebrek aan medewerking van Juvise bij het aanleveren van ontbrekende of bijkomende informatie. Een derde probleem betrof één van de controlegroepen. Zuclopentixolacetaat, de controle-interventie in de studie van Uys en Berk (1996), is geen standaardbehandeling in de spoedeisende psychiatrie.

Voor het antwoord op de onderzoeksvraag naar de doeltreffendheid en de veiligheid van clotiapine als acute ingrijpmedicatie dienden wij ons dus baseren op één studie (Subramaney e.a. 1998; 60 patiënten behandeld met clotiapine of lorazepam). In deze studie was clotiapine even doeltreffend als lorazepam, wel deden zich met lorazepam minder extrapiramidale bijwerkingen voor. Clotiapine en lorazepam werden echter toegevoegd aan haloperidol 10

mg. Resultaten hebben dus betrekking op deze combinatie en laten dus geen uitspraak toe over de absolute en differentieële doeltreffendheid/veiligheid van clotiapine en lorazepam in monotherapie. Bij deze combinatiebehandeling dient verder opgemerkt te worden dat haloperidol in een hoge (niet-standaard)dosis wordt gebruikt.

Een vierde probleem betreft de zeer beperkte informatie over farmacokinetiek, bijwerkingen en mogelijke geneesmiddeleninteracties; dit betreft in het bijzonder het spoedeisende gebruik van clotiapine, maar ook het gebruik van clotiapine in het algemeen.

Een laatste probleem betreft de onderzoekspopulatie van geagiteerde patiënten met een psychotische stoornis met mogelijk minder (versus de gemiddelde patiënt in de spoedeisende psychiatrie) somatische comorbiditeit en gebruik van middelen.

### Alternatieven

Wetenschappelijke evidentie voor een veilig gebruik van clotiapine als acute ingrijpmedicatie ontbreekt. In deze tijden van evidence-based geneeskunde en gezien de beschikbaarheid van verantwoorde alternatieven lijkt er dan ook geen plaats meer voor clotiapine. Deze alternatieven zijn: haloperidol 5-10 mg plus promethazine 25-50 mg, olanzapine 10-20 mg, lorazepam 2-4 mg en droperidol 5 mg (Bak e.a. 2011; Budiharto & De Fruyt 2013). Evidentie voor deze behandelopties, wat betreft doeltreffendheid en veiligheid, is significant overtuigender dan die voor clotiapine. Zoals blijkt uit het onderzoek van Bervoets e.a. (2015) is er bij de Vlaamse klinici reeds behoorlijke ervaring met het gebruik van olanzapine, lorazepam en droperidol. Geen data zijn bekend over het gebruik van haloperidol plus promethazine. Enkel een goed opgezette, grootschalige studie, waarbij klinisch veronderstelde doeltreffendheid en veiligheid van clotiapine ook meer wetenschappelijk bewezen worden, zou een verder gebruik kunnen rechtvaardigen.

Resultaten van dit literatuuronderzoek bieden geen antwoord op de vraag waarom Vlaamse collega's nog steeds clotiapine als acute ingrijpmedicatie verkiezen. Evidentie ontbreekt, en ook kostprijs lijkt geen eenduidige reden: clotiapine is duurder dan olanzapine en droperidol, maar goedkoper dan lorazepam, haloperidol plus promethazine. Mogelijk spelen vooral klinische ervaring, traditie en historische ontwikkeling (vergelijk vroegtijdige Belgische klinische studies) hierbij een rol.

## CONCLUSIE

In de Vlaamse urgentiepsychiatrie wordt clotiapine nog frequent gebruikt als acute ingrijpmedicatie. Wetenschappelijke evidentie voor deze klinische praktijk is klein tot nagenoeg niet-bestaand: rechtstreeks vergelijkend onder-

zoek met evidence-based interventies (bijv. haloperidol plus promethazine, droperidol, olanzapine en lorazepam) is niet beschikbaar. Gezien de beschikbaarheid van deze doeltreffende en relatief veilige alternatieven dient het gebruik van clotiapine ter discussie te worden gesteld.

✍ Manuel Morrens leverde bijkomende data over het gebruik van clotiapine in de Belgische populatie.

## LITERATUUR

- Bak M, van Os J, Marcelis M. Acute ingrijpmedicatie; literatuuroverzicht en aanbevelingen. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 727-37.
- Bervoets C, Roelant E, De Fruyt J, Demunter H, Dekeyser B, Vandenbussche L, e.a. Prescribing preferences in rapid tranquillisation: a survey in Belgian psychiatrists and emergency physicians. *BMC Res Notes* 2015; 8: 218.
- Budiharto L, De Fruyt J. Droperidol in de behandeling van acute agitatie: nog steeds een plaats. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 183-92.
- Carpenter S, Berk M, Adams CE, Borgeat F. Clotiapine for acute psychotic illness: a meta-analysis. *S Afr Psychiatry Rev* 2003; 6: 12-6.
- Carpenter S, Berk M, Rathbone J. Clotiapine for acute psychotic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4): CD002304.
- Collard J, Fraipont J, Dufirasne M. Le contrôle chimique de l'excitation par la clotiapine ou Etumine, neuroleptique antimaniaque. *Rev Med Liege* 1970; 25: 93-6.
- Collard J, Fraipont J, Dufirasne M, Couteaux F, Lambot G. Le contrôle chimique de l'excitation aiguë et de l'agitation par clotiapine injectable II. *Rev Med Liege* 1973; 28: 83-7.
- De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 243-9.
- Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1468-76.
- Jacobsson L, Noren MB, Perris C, Rapp W. A controlled trial of clotiapine and chlorpromazine in acute schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1974; 255: 55-70.
- Lepping P. The use of emergency psychiatric medication: a survey from 21 countries. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 240-2.
- Lokshin P, Kotler M, Kutzuk D, Belmaker RH. Clotiapine: An old neuroleptic with possible clozapine-like properties. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 1289-93.
- Lyseng-Williamson KA. Clotiapine in schizophrenia: a guide to its use. *Drugs Ther Perspect* 2015; 31: 365-71.
- Morrens M, Dom G. Voorschrijven van antipsychotica; landelijke vergelijking van de Belgische gewesten, 2004-2012. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 161-70.
- Morrens M, Destoop M, Cleymans S, Van Der Spek S, Dom G. Evolution of first-generation and second-generation antipsychotic prescribing patterns in Belgium between 1997 and 2012: a population-based study. *J Psychiatr Pract* 2015; 21: 248-58.
- Perales JA, Garcia A, Infantes V, Valle G. Comparative study of clotiapine and trifluoperazine in acute episodes of paranoid schizophrenia. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1974; 20: 207-13.
- Sporkert F, Augsburger M, Giroud C, Brossard C, Eap CB, Mangin P. Determination and distribution of clotiapine (Entumine) in human plasma, post-mortem blood and tissue samples from clotiapine-treated patients and from autopsy cases. *Forensic Sci Int* 2007; 170: 193-9.
- Subramaney U, Brook S, Berk M. A prospective randomised double-blind controlled study of the efficacy of lorazepam versus clotiapine in the control of acutely behaviourally disturbed patients. *S Afr Med J* 1998; 88: 307-10.
- Uys H, Berk M. Controlled double blind study of zuclopenthixol acetate compared to clotiapine in acute psychosis including mania and exacerbation of chronic psychosis. *Proceedings of XXth Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum*. Melbourne, Australia, 1996.
- Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nationwide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001568.
- Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 2010; 32: 403-25.

## SUMMARY

# Clotiapine in the treatment of acutely agitated patients: hardly any evidence

J. CLAEYS, C. BERVOETS, J. DE FRUYT

**BACKGROUND** In Flemish emergency psychiatry, clotiapine is still one of the options available for the treatment of agitation. However, there is a lack of evidence concerning the efficacy of this practice.

**AIM** To find out whether there is sufficient evidence to justify the continued use of clotiapine in the treatment of agitation.

**METHOD** On searching the literature systematically, we identified controlled trials of clotiapine.

**RESULTS** The efficacy and safety of clotiapine were studied in two randomised controlled trials. Clotiapine (administered intramuscularly) was compared with zuclopenthixol acetate and lorazepam. Clotiapine was found to be just as efficient as the control treatments, causing fewer anticholinergic side-effects than zuclopenthixol but more extrapyramidal side-effects than lorazepam. The study population comprised only 102 patients, 51 of whom were treated with clotiapine. Because the quality of the reported data was low, straightforward conclusions were difficult to draw.

**CONCLUSION** Scientific evidence to support the use of clotiapine in the treatment of agitation ranges from meagre to practically non-existent. Since alternative treatment options are available, the contained use of clotiapine should be questioned.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)3, 175-180

**KEY WORDS** acute agitation, clotiapine, emergency psychiatry, rapid tranquilisation