

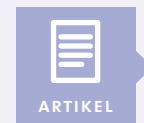
Acute ingrijpmedicatie bij de geagiteerde patiënt met intoxicatie met psychostimulantia

P. GEERTS, K. TITECA, G.M.D. LEMMENS, J. DE FRUYT

- ACHTERGROND** Intoxicatie met psychostimulantia gaat vaak gepaard met agressie of agitatie. Aangezien een intoxicatie ernstige gezondheidsrisico's inhoudt, zijn een adequate observatie en behandeling met acute ingrijpmedicatie vaak noodzakelijk.
- DOEL** Is er wetenschappelijke evidentie omtrent veilige en doeltreffende acute ingrijpmedicatie specifiek voor patiënten met intoxicatie met psychostimulantia?
- METHODE** Systematisch literatuuronderzoek.
- RESULTATEN** In één studie bleek intraveneuze toediening van droperidol sneller en effectiever in het induceren van sedatie dan intraveneuze toediening van lorazepam. In andere studies was het aantal patiënten met intoxicatie met psychostimulantia te klein of te weinig omschreven om eenduidige conclusies te trekken.
- CONCLUSIE** Er is te weinig onderzoek voorhanden om klinici te adviseren welke acute ingrijpmedicatie men dient te gebruiken bij patiënten met acute intoxicatie met psychostimulantia.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 360-365

TREFWOORDEN acute ingrijpmedicatie, intoxicatie, psychostimulantia



Patiënten met intoxicatie met psychostimulantia vertonen vaak ernstige agressie of agitatie. Uit wetenschappelijk onderzoek weten we dat ongeveer één derde van de patiënten met een intoxicatie met metamfetamine medicamenteuze sedatie nodig heeft (Gray e.a. 2007). Bij ongeveer één vijfde is zelfs politie-interventie noodzakelijk. Juist bij deze populatie is medische observatie van groot belang aangezien hyperthermie, rhabdomyolyse, maligne antipsychoticyndroom, epileptische insuluten en plotse aritmie uitgelokt kunnen worden door psychostimulantia (Devlin & Henry 2008).

Bovendien worden internationaal verschillende fatale incidenten onder fysieke dwang beschreven (Grant e.a. 2009). In 2010 kwam het helaas ook in Vlaanderen tot een dramatisch overlijden van een jongeman (Leestmans & Van Den Berghe 2013). Deze fatale incidenten worden in

de wetenschappelijke literatuur vaak omschreven als 'excited delirium'. Deze term, afkomstig uit de gerechtelijke geneeskunde, wordt meer en meer geciteerd, maar staat ook ter discussie (Dorn 2013; Stroete 2014). Toch duidt de opkomst van deze term erop dat er zowel binnen de wetenschappelijke literatuur als in de maatschappij steeds meer interesse is in de aanpak van deze ernstige toestandsbeelden bij intoxicatie met psychostimulantia.

Om de ernstige lichamelijke problemen te vermijden is een goede observatieperiode dus essentieel. Agitatie en/of agressie staan een correcte observatie vaak in de weg. Bijgevolg is acute ingrijpmedicatie een uiterst belangrijk middel om deze agitatie of agressie te bestrijden en tot een goede observatie te kunnen komen. Meestal houden de beschikbare richtlijnen over acute ingrijpmedicatie geen rekening met de onderliggende etiologie van de agitatie of

agressie en formuleert men een algemeen geldend advies (Bak e.a. 2011; NICE 2015).

De richtlijn van het National Institute of Health and Care Excellence (NICE) raadt haloperidol 5-10 mg plus promethazine 25-50 mg of lorazepam 2-4 mg aan (NICE 2015). Bak e.a. (2011) adviseert haloperidol 5-10 mg plus promethazine 25-50 mg of olanzapine 10-20 mg bij psychotische agitatie en lorazepam 2-4 mg bij niet-psychotische agitatie. Sommige richtlijnen doen wel uitspraken specifiek voor patiënten met intoxicatie met stimulantia. De richtlijn op basis van een panel experts van de American Association for Urgency Psychiatry raadt benzodiazepines (peroraal lorazepam 1-2 mg, diazepam 5-10 mg, chloordiazepoxide 50 mg; intraveneus of intramusculair lorazepam 1-2 mg) aan (Wilson e.a. 2012). En een recente Nederlandse richtlijn op basis van literatuuronderzoek over 'excited delirium' adviseert eveneens benzodiazepines, maar dan intramusculair midazolam in plaats van lorazepam (er werd geen dosis opgegeven) (Dorn 2013).

Gezien het maatschappelijk belang, de ernstige somatische risico's en het gebrek aan eenduidig advies in de beschikbare richtlijnen, stellen wij de onderzoeksvraag of er wetenschappelijke evidentie is omtrent veilige en adequate acute ingrijpmedicatie specifiek voor patiënten met intoxicatie met psychostimulantia.

METHODE

Wij verrichtten een systematische literatuurstudie. In PubMed werden de zoektermen '*rapid tranquillisation*', '*rapid tranquilization*', '*rapid sedation*', '*chemical restraint*', '*tranquillisation*' of '*tranquilization*' gecombineerd met '*agitation*', '*aggression*' of '*psychomotor agitation*'. De enige ingestelde zoekbeperking was '*humans*'. De samenvatting of het abstract van de verkregen studies werd handmatig bestudeerd. Een studie werd geïncludeerd indien acute ingrijpmedicatie werd onderzocht. Er moest bij de patiënten sprake zijn van intoxicatie met psychostimulantia en de onderzochte populatie diende ouder dan 18 jaar te zijn. Aangezien wij acute ingrijpmedicatie onderzochten, werden enkel studies geïncludeerd waarbij de effecten onderzocht werden binnen 2 uur. Daarnaast waren wij enkel geïnteresseerd in onderzoek dat plaatsvond op een spoed-gevallen- of psychiatrische afdeling.

RESULTATEN

Via de zoekopdracht (laatste raadpleging: 28 oktober 2016) vonden wij 190 unieke referenties. Na het doornemen van de titels en abstract lazen we de volledige tekst van 76 publicaties. Na kritische lezing konden we drie studies opnemen, waarbij we de literatuurlijsten naliepen op zoek naar bijkomende referenties (FIGUUR 1). Zo werden twee extra onderzoeken geïncludeerd (Martel e.a. 2005; Vesper

AUTEURS

PIETER-JAN GEERTS, psychiater, AZ Groeninge Kortrijk.

KOEN TITECA, psychiater, AZ Groeninge Kortrijk.

GILBERT M.D. LEMMENS, psychiater, Universitaire Dienst Psychiatrie UZ Gent.

JÜRGEN DE FRUYT, Psychiater, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

CORRESPONDENTIEADRES

Pieter-Jan Geerts, AZ Groeninge Kortrijk, Burg. Vercruyssel-aan 5, 8500 Kortrijk, België.

E-mail: Pieter-jan.geerts@azgroeninge.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-2-2017.

e.a. 2006). Eén studie werd uitgesloten omdat dezelfde database gebruikt werd als bij een geïncludeerde studie (schriftelijke communicatie R.J. Richards) (Richards e.a. 1998).

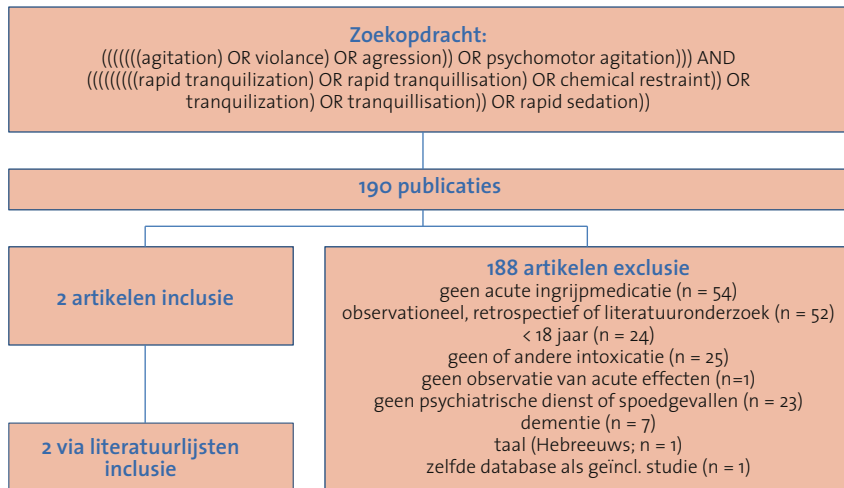
Het onderzoek van Richards e.a. (1997) was het enige waarin men enkel patiënten met een intoxicatie met psychostimulantia onderzocht. Bij patiënten op de spoedeisende hulpafdeling werd de intraveneuze toediening van lorazepam vergeleken met droperidol. De mate van sedatie werd klinisch ingeschat. Intraveneuze toediening van droperidol was significant effectiever voor het onder controle krijgen van agitatie en het induceren van sedatie dan lorazepam. Dit gold vanaf 10 minuten na de toediening van de studiemedicatie tot het einde van de observatie, één uur erna. Ook was er in de groep die droperidol kreeg significant minder behoefte aan bijkomende medicatie dan in de groep die lorazepam kreeg (respectievelijk 8 en 35%). Er werden geen bijwerkingen op de vitale parameters gerapporteerd. Wel was er acute dystonie bij één patiënt die droperidol kreeg. Een overzicht van deze studie wordt gegeven in **TABEL 1**.

In de drie andere onderzoeken onderzocht men acute ingrijpmedicatie bij patiënten met verschillende onderliggende diagnoses. Het aantal patiënten met intoxicatie met psychostimulantia vormde slechts een fractie van het totale aantal patiënten (**TABEL 2**). In geen enkel onderzoek werden aparte analyses uitgevoerd voor deze specifieke groep.

DISCUSSIE

Er blijkt weinig wetenschappelijk onderzoek te bestaan naar acute ingrijpmedicatie specifiek bij patiënten met een intoxicatie met psychostimulantia. Slechts in één

FIGUUR 1 Stroomdiagram van het zoekproces



onderzoek onderzocht men deze specifieke populatie. Intraveneuze toediening van droperidol 2,5-5 mg bleek effectiever in het induceren van sedatie dan intraveneuze toediening van lorazepam 2-4 mg (Richards e.a. 1997). Ook waren minder herhaalde doses medicatie nodig bij droperidol. Hierbij zijn er enkele opmerkingen nodig. Als eerste moeten we opmerken dat de observatie van de bijwerkingen niet volledig was. Gegevens van het QTc-interval werden niet bijgehouden. In 2007 werd door de

Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een *black box warning* uitgestuurd voor droperidol wegens het risico op QTc-verlenging en/of torsades de pointes. Onder-tussen is deze beslissing bekritiseerd en wijst onderzoek uit dat droperidol toch als veilig kan worden beschouwd (Calver e.a. 2015). Ten tweede werd in deze studie droperidol 5 mg intrave-neus toegediend. Zoals Budiharto en De Fruyt (2013) reeds opmerkten, is er zowel bij intraveneuze als intramuscu-

TABEL 1 Overzicht van de studie naar acute ingrijpmedicatie bij patiënten met een intoxicatie met psychostimulantia (Richards e.a. 1998)

Opzet	Gerandomiseerd, niet geblindeerd
Inclusiecriteria	Agressief of geagiteerd gedrag met gevaar voor zichzelf of anderen
Relevante exclusiecriteria	Snel corrigeerbare medische oorzaak, zwangerschap, voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom of < 18 jaar
Aantal deelnemers	n = 146
Setting	Spoedgevallendienst
Diagnose	Intoxicatie met metamfetamine (bij toxicologisch urineonderzoek)
Interventie	lorazepam 2-4 mg iv (n = 74) droperidol 2,5-5 mg iv (n = 72) Indien onvoldoende na 30 min herhaling
Mediane dosis	lorazepam 3,7 (SD 1,6) mg droperidol 5,2 (SD 1,1) mg
Doeltreffendheid	Observatie met 6-puntssedatieschaal
Tijdstip evaluatie	5, 10, 15, 30 min en 1 h
Bijwerkingen	Vitale parameters: geen verschillen tussen groepen Acute dystonie (n = 1 bij droperidol)
Resultaten	Droperidol significant meer sedatie dan lorazepam Meer herhaalde doses noodzakelijk bij lorazepam dan bij droperidol

TABEL 2 Kenmerken van drie onderzoeken naar acute ingrijpmedicatie bij patiënten met verschillende onderliggende diagnoses

Studie	N	Diagnostische informatie (aantal, percentage)	PO/IM	Acute ingrijpmedicatie	Resultaten
Battaglia e.a. 1997	98	Intoxicatie psychostimulantia (n = 16, 16,3%)	IM	<ul style="list-style-type: none"> – lorazepam 2 mg – haloperidol 5 mg – lorazepam 2 mg + haloperidol 5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> – Alle effectief in bestrijden van agitatie – Lorazepam + haloperidol sneller dan lorazepam alleen – EPS bij haloperidol (n = 7; 20%)
Martel e.a. 2005	144	Intoxicatie psychostimulantia (n = 17, 11,8%)	IM	<ul style="list-style-type: none"> – droperidol 5 mg – ziprasidone 20 mg – midazolam 5 mg 	Ziprasidon sneller dan droperidol en midazolam Midazolam sneller uitgewerkt dan ziprasidon en midazolam
Veser e.a. 2006	30	toxicologisch urineonderzoek op cocaïne positief (n = 7; 23,3%)	PO/IM	<ul style="list-style-type: none"> – risperidon 2 mg+ lorazepam 2 mg – haloperidol 5 mg+ lorazepam 2 mg – placebo + lorazepam 2 mg 	Geen significant verschil tussen de drie groepen

IM = intramusculair; PO = per os; EPS = extrapiramidale symptomen

laire toediening een heel snelle piekconcentratie. Het lijkt dan ook gewettigd om de resultaten bij droperidol intraveneus als indirecte evidentie te zien voor droperidol intramusculair.

Ten derde merken wij op dat de observatieperiode beperkt was tot 1 uur na de toediening van medicatie. Dit is relatief kort om het optreden van extrapiramidale en andere bijwerkingen te monitoren.

Op basis van deze resultaten verkrijgen we dus geen informatie over de effectiviteit of veiligheid van andere acute ingrijpmedicatie zoals midazolam, haloperidol plus promethazine, of clotiapine. Deze blijken onvoldoende tot niet onderzocht in deze populatie. Ook over de toedieningswijze van medicatie kunnen we geen informatie geven. De richtlijnen die specifiek voor deze populatie advies bevatten, baseren zich bijgevolg niet op wetenschappelijke evidentie (Wilson e.a. 2012; Dorn 2013). Richtlijnen die een algemeen advies geven, kan men bij deze populatie dus het beste met enige voorzichtigheid toepassen (NICE 2015).

Een mogelijke verklaring voor deze schaarste in wetenschappelijk onderzoek zijn de kenmerken van deze speci-

fieke doelgroep. Gezien de agitatie is een geïnformeerde toestemming moeilijk te verkrijgen, is de anamnese vaak beperkt en is er vaak sprake van intoxicatie met verschillende middelen. Dit zorgt voor belangrijke obstakels bij het uitvoeren van gedegen studies bij deze groep. Daarenboven blijkt het bestaande wetenschappelijk onderzoek met acute ingrijpmedicatie niet altijd goed te differentiëren welke middelen gebruikt zijn binnen de populatie die men onderzocht. Vaak werd onduidelijke terminologie zoals ‘*substance abuse*’ gebruikt als beschrijving. Om deze reden konden verschillende studies niet worden geïncludeerd en is het moeilijk in te schatten of ze representatief zijn specifiek voor deze groep patiënten (TREC 2003; Knott e.a. 2006; Huf e.a. 2007; Raveendran e.a. 2007; Chan e.a. 2013; Mantovani e.a. 2013).

BESLUIT

Hoewel men weet dat patiënten met een intoxicatie met psychostimulantia een kwetsbare groep zijn en de complicaties van deze intoxicatie potentieel levensbedreigend zijn, is er weinig wetenschappelijk onderzoek bij deze patiëntengroep. Er is onvoldoende evidentie om over de

effectiviteit en mogelijke risico's van acute ingrijpmedicatie uitspraken te doen. Bijkomend wetenschappelijk onderzoek is dan ook noodzakelijk. Hierbij is prospectief onderzoek met een naturalistische opzet en een klinisch realistische populatie een belangrijke troef. In toekomstig onderzoek is het raadzaam om de onderzoekspopulatie

goed te beschrijven, steeds na te gaan welke intoxicatie aanwezig is en in goede en voldoende observatie te voorzien. We hopen dat toekomstig wetenschappelijk onderzoek voor onderbouwde richtlijnen kan zorgen, zodat patiënten in de toekomst op een veilige, adequate en uniforme wijze behandeld kunnen worden.

LITERATUUR

- Bak M, van Os J, Marcelis M. Acute ingrijpmedicatie; literatuuroverzicht en aanbevelingen. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 727-37.
- Budiharto L, De Fruyt J. Droperidol in de behandeling van acute agitatie: nog steeds een plaats. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 183-92.
- Calver L, Page CB, Downes MA, Chan B, Kinneer F, Wheatley L, e.a. The safety and effectiveness of droperidol for sedation of acute behavioral disturbance in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2015; 66: 230-8 e1.
- Chan EW, Taylor DM, Knott JC, Phillips GA, Castle DJ, Kong DC. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 72-81.
- Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 2008; 12: 202.
- Dorn T. Richtlijn excited delirium syndroom. EDG-rapportnr. 2013/6. Amsterdam: GGD Amsterdam; 2013. <http://www.ggd.amsterdam.nl/beleid-onderzoek/forensische/richtlijn-eds/>
- Grant JR, Southall PE, Mealey J, Scott SR, Fowler DR. Excited delirium deaths in custody: past and present. *Am J Forensic Med Pathol* 2009; 30: 1-5.
- Gray SD, Fatovich DM, McCoubrie DL, Daly FF. Amphetamine-related presentations to an inner-city tertiary emergency department: a prospective evaluation. *Med J Aust* 2007; 186: 336-9.
- Huf G, Coutinho ES, Adams CE. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007; 335: 869.
- Knott JC, Taylor DM, Castle DJ. Randomized clinical trial comparing intravenous midazolam and droperidol for sedation of the acutely agitated patient in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 61-7.
- Leestmans D, Van Den Berghe C. De gestoorde procedure. *Panorama: VRT Canvas*; 2013.
- Mantovani C, Labate CM, Sponholz A Jr, de Azevedo Marques JM, Guapo VG, de Simone Brito dos Santos ME, e.a. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 306-12.
- Martel M, Sterzinger A, Miner J, Clinton J, Biros M. Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 1167-72.
- NICE. Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. Londen: National Institute of Health and Care Excellence (NG10); 2015.
- Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007; 335: 865.
- Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Methamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus a butyrophenone. *Eur J Emerg Med* 1997; 4: 130-5.
- Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med* 1998; 16: 567-73.
- Strote J. Excited delirium as a potentially dangerous diagnosis. *Emerg Med J* 2014; 31: 256.
- TREC. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003; 327: 708-13.
- Vesper FH, Vesper BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW. Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2006; 12: 103-8.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* 2012; 13: 26-34.

SUMMARY

Rapid tranquillisation for agitated patients with psychostimulant intoxication

P. GEERTS, K. TITECA, G.M.D. LEMMENS, J. DE FRUYT

BACKGROUND Because psychostimulant intoxication can lead to serious health risks for the patient, it is often necessary to ensure that the patient receives both adequate medical surveillance and rapid tranquillisation.

AIM To find out whether there is scientific evidence that psychopharmacological intervention helps patients with psychostimulant intoxication to manage aggression and agitation.

METHOD We searched the literature systematically.

RESULTS Our study showed that intravenous droperidol worked faster and was more effective than intravenous lorazepam in inducing sedation in patients intoxicated with psychostimulants. In other studies the number of patients intoxicated with psychostimulants was too small or the patient population was not described in sufficient detail for any meaningful conclusions to be drawn.

CONCLUSION So far, research has been so limited that it has not yet provided convincing evidence about the best medication to use in the treatment of aggressive patients intoxicated with psychostimulants.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 360-365

KEY WORDS intoxication, psychostimulants, tranquillisation