

# Risico's van de parenterale behandeling van acute agitatie

M.M. BOOMSMA, O. MENGELS, R.W. VAN OLDEN

**ACHTERGROND** Acute agitatie is een medisch noodgeval dat direct ingrijpen vereist. Echter, ook aan de behandeling zijn risico's verbonden.

**DOEL** Door middel van literatuuronderzoek inventariseren: (1) wat de risico's van medicamenteuze interventies bij psychiatrische crisissituaties zijn; (2) aan welke parenterale medicamenten deze risico's verbonden zijn; en (3) wat de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen en interventies zijn.

**METHODE** De PubMed-database is geraadpleegd met de volgende trefwoorden: 'parenteral', 'antipsychotics', 'benzodiazepines', 'acute agitation', 'crisis intervention' en 'fatalities'.

**RESULTATEN** Van verscheidene parenterale antipsychotica is bekend dat ze cardiotoxisch kunnen zijn en/of hypotensieve effecten kunnen hebben. Daarnaast kunnen parenterale antipsychotica acute bewegingsstoornissen veroorzaken, waaronder een laryngospasme. Overmatige sedatie met ademhalingsdepressie kan het gevolg zijn van (parenterale) benzodiazepinen.

**CONCLUSIE** Aan parenterale toediening van alle psychofarmaca zijn risico's verbonden die levensbedreigend kunnen zijn. Wanneer men genoodzaakt is tot het parenteraal toedienen van medicatie aan een geagiteerde patiënt, moet dit onder omstandigheden gebeuren waarin adequate controle van de patiënt plaats kan vinden en waarbij de benodigde middelen aanwezig zijn om levensbedreigende bijwerkingen te behandelen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 135-139]

**TREFWOORDEN** acute agitatie, parenterale medicatie, veiligheid

Bij acute agitatie en gestoord gedrag bij psychiatrische patiënten wordt de patiënt geconfronteerd met een bedreiging van zijn/haar veiligheid. Aangezien acute agitatie en gestoord gedrag een significante morbiditeit en mortaliteit kennen (O'Halloran & Frank 2000). Indien niet-farmacologische interventies hebben gefaald en orale toediening geen optie is, kan snelle intramusculaire of intraveneuze medicamenteuze behandeling geïndiceerd zijn. Echter, aan parenterale toediening van psychofarmaca zijn risico's verbonden die potentieel levensbedreigend kunnen zijn (McAllister-Williams & Ferrier 2002).

Ter illustratie: van de 7.025 inbewaringstellingen die in 2003 in Nederland aan de Inspectie werden gemeld, eindigden er 29 door overlijden van de patiënt (Inspectie voor de Gezondheidszorg 2004). Helaas ontbreekt nadere informatie omtrent de doodsoorzaak. Evident is echter dat de setting en potentiële bijwerkingen van de behandeling nazorg noodzakelijk maken.

Doel van ons literatuuronderzoek was te achterhalen: (1) welke risico's verbonden zijn aan parenterale medicamenteuze interventies bij psychiatrische crisissituaties; (2) welke medicamenten geassocieerd zijn met deze risico's; en (3) wat de

noodzakelijke voorzorgsmaatregelen en interventies zijn.

## METHODE

Literatuur werd verzameld door in maart 2005 (zonder beperking in de tijd aan te geven) de PubMed-database te raadplegen met de volgende trefwoorden: 'parenteral', 'antipsychotics', 'benzodiazepines', 'acute agitation', 'crisis intervention' en/of 'fatalities'.

De volgende potentieel levensbedreigende risicoclusters werden samengesteld: cardiotoxiciteit en hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en ademhalingsdepressie. Verstikking na aspiratie van braaksel na overmatige sedatie zal buiten beschouwing blijven aangezien dit niet een rechtstreeks effect van medicatie is.

Tot slot volgt een overzicht van preventieve maatregelen die na een interventie gewaarborgd moeten worden.

## RESULTATEN

Aan medicamenteuze interventies bij psychiatrische crisissituaties kleven de volgende risico's.

*Cardiotoxiciteit en hypotensie* Antipsychotica, in het bijzonder antipsychotica die parenteraal worden toegediend, zijn potentieel cardiotoxisch. Cardiotoxische complicaties bij acute medicamenteuze interventies zijn weliswaar zeldzaam, maar potentieel zeer ernstig (Pilowsky e.a. 1992). In het verleden zijn verschillende preparaten van de markt gehaald (sertindol (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 1998), dehydrobenzperidol (World Health Organization 2001)) vanwege cardiotoxiciteit. Ziprasidon is sinds februari 2001 in de Verenigde Staten geregistreerd met een expliciete waarschuwing voor het gebruik bij patiënten met een verhoogd risico op QTc-verlenging en pas nadat op verzoek van de Food and Drug Administration (FDA) aanvullende veiligheidsonderzoeken zijn uitgevoerd

(Food and Drug Administration 2001). Ziprasidon is niet geregistreerd in Nederland. Echter ook de bestaande geregistreerde middelen, waaronder haloperidol en thioridazine, worden geassocieerd met verlenging van het QTc-complex (Haverkamp e.a. 2000; Reilly e.a. 2000).

Het QT-interval is de tijd die verstrijkt tussen depolarisatie en repolarisatie van de ventrikels. Deze tijd heeft een inverse relatie met de hartfrequentie. Dientengevolge wordt er gesproken over het gecorrigeerde QT-interval (QTc). Verlenging van het QTc-interval tot boven 500 ms of een verandering van 75 ms of meer, wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ritmestoornissen, zoals *torsade de pointes*. Dit kan zich manifesteren als palpitatieklachten, maar kan ook leiden tot acute dood door ventrikelfibrilleren (Morganroth e.a. 1991).

Hypotensie wordt geassocieerd met  $\alpha$ -1-adrenerge blokkade en kan lijden tot duizeligheid, syncope en neiging tot vallen. Met name het antipsychoticum chloorpromazine is duidelijk geassocieerd met hypotensie, maar ook parenterale toedieningsvormen van haloperidol, zuclopentixolacetaat, olanzapine en lorazepam worden geassocieerd met deze bijwerking (Currier e.a. 2004; McAllister-Williams & Ferrier 2002). Van haloperidol is gemeld dat het, in combinatie met antihypertensiva, in zeldzame gevallen kan leiden tot een levensbedreigende hypotensie (Fruncillo e.a. 1985).

Intramusculaire toediening van olanzapine aan geagiteerde patiënten kan aanleiding geven tot een voorbijgaande bloeddrukdaling. Uit postmarketing surveillance is gebleken dat wanneer intramusculair olanzapine in te hoge doseringen (30 mg/dag en hoger) en/of gecombineerd met benzodiazepinen en/of andere antipsychotica gebruikt werd, er een kans op ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen is (European Medicines Agency 2005).

Van zuclopentixolacetaat is bekend dat het kan leiden tot hartritmestoornissen en plotselinge dood (McAllister-Williams & Ferrier e.a. 2002). Zuclopentixolacetaat neemt een unieke positie in,

aangezien het in zekere zin een kortwerkend depot is. Hierdoor kan het aantal herhalingsinjecties bij crisissituaties teruggebracht worden. Een punt van zorg is het gebruik van een dergelijk medicament met een lange halfwaardetijd bij patiënten die nog nooit antipsychotica gebruikt hebben, aangezien niet bekend is hoe zij zullen reageren. Daarnaast moet er extreme voorzichtigheid betracht worden bij worstelende patiënten aangezien dit geneesmiddel een olie-embolus kan veroorzaken wanneer het per abuis intravasaal gespoten wordt (Barnes e.a. 2002; Taylor e.a. 2003).

**Extrapiramidale bijwerkingen** Parenteraal toegediende klassieke antipsychotica kunnen dysforie en extrapiramidale bijwerkingen (EPS) veroorzaken (Casey 1994; King e.a. 1995). Deze bijwerkingen kunnen een aversie tegen acute behandeling in de hand werken en de therapeutische relatie schaden (Van Harten e.a. 1999). Acute bewegingsstoornissen, zoals acute dystonie, kunnen leiden tot een laryngospasme (Koek & Pi 1989). Dit maakt het controleren van de patiënt na toediening van een klassiek antipsychoticum wenselijk en zo nodig moeten bijwerkingen (preventief) behandeld worden met een anticholinergicum (Addonizio & Alexopoulos 1988). Men moet zich ervan bewust zijn dat EPS aanvallig gemaskeerd kan worden door gelijktijdige toediening van benzodiazepinen.

**Ademhalingsdepressie** Ondanks de geringe kans op cardiotoxiciteit en het afwezig zijn van EPS, moet het parenteraal toedienen van benzodiazepinen, zoals lorazepam en clorazepinezuur, met voorzichtigheid geschieden. Naast de kans op verdere ontremming, die weliswaar gering lijkt, is er bij hogere doseringen en hogere intrinsieke gevoeligheid kans op ademhalingsdepressie. Deze kan door de sedatie, die juist beoogd wordt, onopgemerkt blijven. Ademhalingsdepressie is, mits op tijd geïdentificeerd en adequaat behandeld, reversibel (Taylor e.a. 2003). Het risico van ademhalingsdepressie heeft ertoe geleid dat barbituraten in diskrediet zijn geraakt (Levy 1996).

## DISCUSSIE

**Noodzakelijke voorzorgsmaatregelen en interventies** Recent is voor de behandeling van patiënten met schizofrenie een richtlijn van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en het Trimbos-instituut verschenen (Werkgroep Schizofrenie 2005; [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). Hierin wordt tevens aandacht besteed aan de (parenterale) behandeling van acuut geagiteerde patiënten. Aangezien deze richtlijn verwijst naar de richtlijn van het National Institute of Clinical Excellence (NICE), bespreken we een tweetal Engelse richtlijnen.

Het gezaghebbende NICE, dat in opdracht van de National Health Service aanbevelingen doet met betrekking tot medische interventies en zorg op basis van de beste beschikbare kennis, heeft in december 2002 een richtlijn opgesteld voor de behandeling van schizofrenie waarbij tevens gekeken is naar snelle medicamenteuze kalmering (National Institute for Clinical Excellence 2002). Deze stelt allereerst dat, wanneer parenterale behandeling noodzakelijk is, vanuit veiligheidsoverwegingen een intramusculaire toediening van medicatie te prefereren is boven een intraveneuze toediening. Intraveneuze toediening mag alleen in uitzonderlijke gevallen plaatsvinden. Daarnaast wordt geadviseerd om monotherapie voor te schrijven indien de omstandigheden dat toestaan. Na toediening van medicatie moeten de vitale functies, te weten de bloeddruk, polsfrequentie, temperatuur en ademhalingsfrequentie, op gezette tijden gecontroleerd worden tot de patiënt weer actief is. In het geval dat de patiënt slaapt, is een intensievere controle noodzakelijk. Het advies is derhalve om resuscitatieapparatuur en flumazenil beschikbaar te hebben indien parenterale psychotrope medicatie wordt toegediend. Daarnaast moet het personeel getraind zijn in het gebruik van de resuscitatieapparatuur (National Institute for Clinical Excellence 2002).

De South London and Maudsley NHS Trust geeft in haar 2003 *Prescribing Guidelines* een soortgelijk advies met betrekking tot het monitoren van de vitale functies. Aanvullend adviseert zij om pa-

tiënten die buiten bewustzijn zijn na parenterale toediening van psychofarmaca: (1) aan te sluiten op een oxymeter die de zuurstofsaturatie van hemoglobine meet door middel van een sensor die vastgeklemd kan worden aan een oorlel of een vinger van de patiënt; (2) een verpleegkundige in het bijzijn van de patiënt te laten zijn totdat de patiënt weer ambulante is; en (3) de hartslag te bewaken door middel van ECG wanneer er hogere doseringen gebruikt worden (Taylor e.a. 2003).

## CONCLUSIE

Aan parenterale toediening van alle psychofarmaca zijn risico's verbonden die potentieel levensbedreigend kunnen zijn. Van verscheidene parenterale antipsychotica is bekend dat ze cardio-toxisch kunnen zijn en/of hypotensieve effecten kunnen hebben. Daarnaast kunnen parenterale antipsychotica acute bewegingsstoornissen veroorzaken, waaronder een laryngospasme. Overmatige sedatie met ademhalingsdepressie als gevolg zijn potentiële bijwerkingen van (parenterale) benzodiazepinen waar men rekening mee moet houden. Combinaties van medicamenten kunnen deze risico's mogelijk vergroten.

Wanneer men genoodzaakt is tot het parenteraal toedienen van medicatie aan een geagiteerde patiënt, moet dit onder omstandigheden gebeuren waarin adequate controle van de patiënt plaats kan vinden en waarbij de benodigde middelen aanwezig zijn om levensbedreigende bijwerkingen te behandelen.

## LITERATUUR

Addonizio, G., & Alexopoulos, G.S. (1988). Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *The American Journal of Psychiatry*, 145, 869-871.

Barnes, C.W., Alderton, D., & Castle, D. (2002). The development of Clinical Guidelines for the use of Zuclopentixol Acetate. *Australasian Psychiatry*, 10, 54-58.

Casey, D.E. (1994). Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl.)*, 380, 14-20.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. (1998). *Brief van Staats-*

toezicht op de Volksgezondheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg aan alle artsen in Nederland over Sertindol (Serdolact). <http://www.cbg-meb.nl>

Currier, G.W., Allen, M.H., Bunney, E.B., e.a. (2004). Safety of medications used to treat acute agitation. *The Journal of Emergency Medicine*, 27(Suppl. 4), S19-S24.

European Medicines Agency. (2005). Zyprexa. *European Public Assessment Report*. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zyprexa/zyprexa.htm>

Food and Drug Administration. (2001). NDA 20-825 Approval Letter and Labeling. Attachment 1 Ziprasidone (Ziprasidone Hcl). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/20825lbl.pdf>

Fruncillo, R.J., Gibbons, W.J., Vlasses, P.H., e.a. (1985). Severe hypotension associated with concurrent clonidine and antipsychotic medication. *The American Journal of Psychiatry*, 142, 274.

Harten, P.N. van, Hoek, H.W., & Kahn, R.S. (1999). Acute dystonia induced by drug treatment. *British Medical Journal*, 319, 623-626.

Haverkamp, W., Breithardt, G., Camm, A.J., e.a. (2000). The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research*, 47, 219-233.

Inspectie voor de Gezondheidszorg. (2004). *Rapport Bopzis-3 info 2003/4*. <http://www.igz.nl/bestanden/Bopzis-3INFO2003nr4.pdf>

King, D.J., Burke, M., & Lucas, R.A. (1995). Antipsychotic drug-induced dysphoria. *The British Journal of Psychiatry*, 167, 480-482.

Koek, R.J., & Pi, E.H. (1989). Acute laryngeal dystonic reactions to neuroleptics. *Psychosomatics*, 30, 359-364.

Levy, R.H. (1996). Sedation in acute and chronic agitation. *Pharmacotherapy*, 16, 152S-159S.

McAllister-Williams, R.H., & Ferrier, I.N. (2002). Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 485-489.

Morganroth, J., Brozovich, F.V., McDonald, J.T., e.a. (1991). Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *The American Journal of Cardiology*, 67, 774-776.

National Institute for Clinical Excellence. (2002). *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and second care*. <http://www.nice.org.uk/pdf/cg1NICEguidelineoster.pdf>

O'Halloran, R.L., & Frank, J.G. (2000). Asphyxial death during prone restraint revisited: a report of 21 cases. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 21, 39-52.

Pilowsky, L.S., Ring, H., Shine, P.J., e.a. (1992). Rapid tranquillisation. A

- survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *The British Journal of Psychiatry*, 160, 831-835.
- Reilly, J.G., Ayis, S.A., Ferrier, I.N., e.a. (2000). QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355, 1048-1052.
- Taylor, D., Paton, C., & Kerwin, R. (2003). Guidelines for the use of Clopixol Acuphase (zuclopenthixol acutate). In D. Taylor, C. Paton & R. Kerwin, *The Maudsley Prescribing Guidelines 2003* (pp. 240). London: Martin Dunitz Taylor & Francis Group.
- Werkgroep Schizofrenie. (2005). *Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- World Health Organization. (2001). *Pharmaceuticals: restrictions in use and availability*. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EDM\\_QSM\\_2003\\_5.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EDM_QSM_2003_5.pdf)

## AUTEURS

M.M. BOOMSMA is research-arts bij Lilly Nederland.  
 O. MENGELS is senior associate regulatory affairs bij Lilly Nederland.  
 R.W. VAN OLDEN, internist n.p., is medisch directeur bij Lilly Nederland.  
 Correspondentieadres: M.M. Boomsma, Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, Postbus 379, 3990 GD Houten.  
 E-mail: boomsma\_maarten@lilly.com.

Strijdige belangen: alle auteurs zijn werkzaam voor Lilly Nederland.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-5-2005.

## SUMMARY

Risks associated with parenteral treatment of acute agitation – M.M. Boomsma, O. Mengels, R.W. van Olden –

**BACKGROUND** Acute agitation is a medical emergency requiring immediate intervention. However, treatment is a risky undertaking.

**AIM** To specify on the basis of a review of the literature: (1) the risks of (parenteral) interventions in psychiatric crisis situations; (2) to which antipsychotics these risks are linked; and (3) what precautionary measures and interventions are required.

**METHOD** A literature search was conducted using PubMed, using as key words: parenteral, antipsychotics, benzodiazepines, acute agitation, crisis intervention, and fatalities.

**RESULTS** Several parenteral antipsychotics are known to cause cardiotoxicity and/or hypotension. They can also induce acute movement disorders such as a laryngeal spasm. Benzodiazepines (parenteral) can lead to respiratory depression as a result of excessive sedation.

**CONCLUSION** Risks are associated with parenteral delivery of antipsychotics. These risks can be life-threatening. If an agitated patient needs to be given antipsychotics parenterally, the intervention should take place in surroundings where the patient can be adequately monitored and where the necessary facilities are available for dealing with life-threatening side effects.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 135-139]

**KEY WORDS** acute agitation, parenteral therapy, safety