

Het gebruik van dexmedetomidine bij extreme agitatie

E. ROOSENS, J.P. MULIER, G. HEYLENS, J. DE FRUYT

ACHTERGROND Om patiënten met acute agitatie tot rust te brengen gebruikt men in de klinische praktijk antipsychotica, benzodiazepines en/of antihistaminica. Bij aanhoudende agitatiebeelden of contra-indicaties voor deze middelen worden ook anesthetica gebruikt. Een casus waarbij dexmedetomidine werd gebruikt als sedativum trok onze aandacht.

DOEL Mogelijkheid verkennen van het gebruik van α_2 -agonisten, zoals dexmedetomidine, voor de behandeling van extreme agitatie.

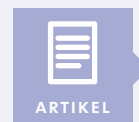
METHODE Bespreking van de relevante wetenschappelijke literatuur.

RESULTATEN α_2 -agonisten, zoals dexmedetomidine, zijn nieuwe anesthesiologische middelen die een sedatieve, analgetische en sympathicolytische werking hebben zonder de ademhaling te onderdrukken. Deze middelen worden frequent op intensive care gebruikt wegens het relatief kortdurend sedatief effect zonder amnesie, slaapdeprivatie of cognitieve storing. Excited delirium syndrome is een beeld van extreme agitatie waarvoor dexmedetomidine kan worden gebruikt.

CONCLUSIE Mogelijk is er voor dexmedetomidine een plaats binnen de behandeling van extreme agitatie wanneer standaardbehandelingen tekortschieten. Verder onderzoek is nodig om deze indicatie te verduidelijken.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 554-558

TREFWOORDEN agitatie, dexmedetomidine, excited delirium



ARTIKEL



Binnen de spoedeisende psychiatrie worden we frequent geconfronteerd met patiënten met agitatie. Bij 10-20% van de psychiatrische spoedaanmeldingen is een interventie wegens agitatie vereist (Budiharto & De Fruyt 2013). Naast de-escalatietechnieken is medicamenteus ingrijpen hierbij vaak noodzakelijk. Acute ingrijpmedicatie beoogt een afname van de agitatie zonder overmatige of langdurige sedatie (Allen 2000). In de psychiatrische praktijk worden antipsychotica (eerste en tweede generatie), benzodiazepines en antihistaminica hiertoe gebruikt. Haloperidol in combinatie met promethazine, droperidol, olanzapine en lorazepam zijn hierbij eerstekeuzemiddelen (Bak e.a. 2011; Budiharto & De Fruyt 2013). Intramusculaire toediening geniet de voorkeur bij zeer ernstige agitatie. Intraveneuze toediening (bijv. van droperidol of lorazepam) kan eveneens, maar wordt vooral toe-

gepast binnen de spoedeisende geneeskunde. Bij partiële respons wordt herhalen van de initiële interventie aangeraden. Bij afwezige respons dient men te kiezen voor een andere interventie, bijv. gebruik van lorazepam indien er geen respons is op haloperidol in combinatie met promethazine (NICE-richtlijn 2015).

Bestaande richtlijnen geven echter geen antwoord op de vraag wat te doen indien ook deze interventies falen of wat te doen bij extreme agitatie. In de praktijk worden anesthetica hiertoe gebruikt, maar de literatuur hierover is beperkt en niet goed bekend bij psychiaters.

In deze bijdrage beschrijven we het succesvolle gebruik van dexmedetomidine bij een patiënt aangemeld wegens extreme en aanhoudende agitatie. We vullen deze gevalbeschrijving aan met een beperkt literatuuroverzicht.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 25-jarige man met een ernstige autismespectrumstoornis (ASS) en matige tot ernstige zwakbegaafdheid, kende een voorgeschiedenis van een maligne antipsychoticasyndroom (MAS; behandeld met elektroconvulsiotherapie) en een status epilepticus (waarvoor hij tot op heden behandeld werd met valproaat 500 mg/dag). Uitgebreid neurologisch onderzoek, cerebrale beeldvorming en een genetisch onderzoek toonden geen afwijkingen.

In het revalidatiecentrum waar patiënt verbleef, vertoonde hij sinds drie weken toenemende agitatie, met insomnie. De behandelende psychiater voerde daarom een mediatiewijziging door: levomepromazine (3 x 50 mg/dag) werd afgebouwd en stopgezet en quetiapine werd opgestart en verhoogd naar 800 mg/dag. De agitatie-toestand bleef echter aanhouden. Patiënt weigerde inname van voeding en medicatie, was fysiek agressief naar de verzorgenden en verwondde zichzelf. Een zevenpuntsfixatie werd gebruikt om eigen veiligheid en die van anderen te verzekeren.

De medicatie werd opnieuw aangepast: quetiapine werd verminderd naar 400 mg per dag en nordiazepam 3 x 50 mg per dag werd toegevoegd; echter, zonder noemenswaardig effect. Uiteindelijk werd patiënt verwezen naar de spoed-gevallenafdeling, waar hij na inschatting door de arts en verpleegkundigen werd opgenomen op de Eenheid voor Psychiatrische Spoed Interventie (EPSI).

De patiënt werd in een afzonderingsruimte gebracht en gefixeerd. Hij reageerde niet op aanspreken, sloeg/schopte continu met armen/benen. Opvallend hierbij was het overvloedig zweten, de grote kracht (niet conform zijn lichaamsbouw) en het onvermoeibare karakter van zijn onrust. Lorazepam 4 mg, intramusculair werd toegediend. We kozen voor lorazepam in plaats van een antipsychoticum gezien de voorgeschiedenis met MAS.

Gezien de afwezigheid van respons op lorazepam, de blijvende extreme agitatie, een licht infectieus bloedbeeld met subfebriele temperatuur en de noodzaak van bijkomend somatisch onderzoek, werd patiënt na overleg overgebracht naar de intensive care.

Daar werd intraveneus vocht toegediend wegens dehydratie en hypnatriëmie. Amoxicilline-clavulaanzuur 1 g/dag werd gestart wegens CRP-stijging (43,5 mg/l), koorts (38,4°C) en een klein infiltraat in de linker longonderkwab. Om het agitatiebeeld te onderdrukken zonder de respiratoire functie te beperken, werd gekozen voor het gebruik van dexmedetomidine in een hoge sedatieve (kalmte- en rustinducerende) dosis via een continu infuus (0,9 µg/kg/h), in combinatie met een zeer lage hypnotische (slaapverwekkende) dosis propofol (1-1,8 mg/kg/h).

Tijdens het verblijf op de intensive care was de patiënt rustig en aanspreekbaar. Verbale interactie bleef beperkt, maar was vergelijkbaar met het bij patiënt gebruikelijke

AUTEURS

ELKE ROOSENS, arts in opleiding tot psychiater, Universiteit Gent.

JAN PAUL MULIER, anesthesist, diensthoofd Anesthesie, Intensieve zorgen en Reanimatie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende.

GUNTER HEYLENS, psychiater, afdelingshoofd Spoedpsychiatrie, coördinator Centrum voor seksuologie en gender, Universitair ziekenhuis Gent.

JÜRGEN DE FRUYT, psychiater, afdelingshoofd Spoedpsychiatrie, dienst Psychiatrie-Psychosomatiek, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende

CORRESPONDENTIEADRES

E. Roosens.

E-mail: elke.roosens@ugent.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-3-2017.

niveau van communicatie (gezien de mentale retardatie en ASS).

De pneumonie genas vlot en op dag 4 werd het dexmedetomidine-infuus afgebouwd en daarna het propofolinfuus stopgezet. De patiënt werd vervolgens in rustige toestand overgebracht naar een psychiatrische afdeling.

Daar nam hij zijn thuismedicatie opnieuw per os in: levomepromazine (3 x 50 mg), valproaat (1 x 500 mg), nordiazepam (3 x 50 mg). De dosis valproaat werd verhoogd naar 2 x 500 mg wegens een subtherapeutische bloedspiegel (27,3 mg/l).

Tijdens zijn verblijf verliepen de zorg- en eetmomenten kalm. Het verdere verloop was gunstig, de agitatie bleef uit en patiënt kon weer teruggebracht worden naar het revalidatiecentrum.

LITERATUUROVERZICHT

Excited delirium syndrome

In de literatuur wordt 'excited delirium' (ED) als begrip gebruikt bij toestanden van extreme agitatie (Vilke e.a. 2012a; Gill 2014). De term *excited delirium syndrome* (EDS) vindt zijn oorsprong in de forensische psychiatrie en betreft een subgroep van patiënten met delirium en een hoog risico op overlijden ten gevolge van ernstige, onbehandelde agitatie (Vilke e.a. 2012a). We beschouwen onze casus als een klinisch voorbeeld van EDS (vergelijk de gevalsbeschrijving en de kenmerken in **TABEL 1**).

Er bestaat slechts in beperkte mate literatuur over diagnostiek en aanpak van EDS. Een Nederlandse richtlijn van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD), gepubliceerd in

2013, formuleert adviezen rond EDS. Voor het opstellen ervan werd samengewerkt met politie- en ambulancediensten, spoedeisende hulp en psychiatrische crisisdiensten. Er wordt verwezen naar twee Amerikaanse aanbevelingen: een rapport van de American College of Emergency Physicians (ACEP 2009) en een interdisciplinair expertpanel (WPSTC 2011).

Het klinisch beeld van EDS kan individueel sterk verschillen, maar bepaalde tekenen en symptomen zijn kenmerkend. Het betreft een levensbedreigende toestand waarbij patiënten frequent paranoïde, agressief en incoherent gedrag vertonen (ACEP 2009; WPSTC 2011; Gill 2014) (zie **TABEL 1**). Gezien het risico op plotse dood wordt EDS beschouwd als een medisch noodgeval. Overprikkeling van het sympathisch zenuwstelsel veroorzaakt tachycardie, tachypnoe, metabole acidose, hyperthermie en mogelijk hartfalen. Tevens is er een risico op trauma en cardiopulmonair arrest (Dimaio & Dimaio 2006; Vilke e.a. 2012b; GGD 2013).

EDS kent verschillende oorzaken, maar deze zijn tijdens het acute moment vaak niet te achterhalen. Enerzijds is EDS frequent gelinkt aan een intoxicatie met illegale middelen (Gill 2014), maar anderzijds moet men ook differentiëren met somatische, vaak metabole oorzaken zoals een thyrotoxische crisis, hypoglykemie of een epileptisch insult (Vilke e.a. 2012b). Het opstellen van een differentiaaldiagnose wordt bemoeilijkt door het onvermogen verbaal te interageren met patiënten door agitatie en mogelijk aanwezig verwardheid. Herkenning van het beeld door verschillende hulpverleners en starten van een ondersteunende behandeling in de juiste setting zijn van doorslaggevend belang.

TABEL 1 Kenmerken van het excited delirium syndrome

Veranderd bewustzijn
Verminderde cognitie en perceptie
Ernstige psychomotore agitatie
Paranoïdie
Extreme agressie; ongericht
Incoherent gedrag
Tolerantie voor pijn
Autonome disregulatie: tachypnoe, tachycardie, hypertensie, hyperthermie, metabole acidose, rhabdomyolyse
Transpiratie
Ongebruikelijke/onmenselijke kracht
Onvermoeibaarheid
Niet opvolgen van aanwijzingen en bemoeilijkte communicatie

Bij de medicamenteuze aanpak van agitatie worden benzodiazepines (midazolam, lorazepam of diazepam) en antipsychotica (haloperidol, droperidol of olanzapine) geadviseerd (ACEP 2009; Vilke e.a. 2012b). In de Amerikaanse richtlijn wordt ook het gebruik van ketamine beschreven (ACEP 2009).

Alfa-2-agonisten - dexmedetomidine

Alfa-2-adrenerge receptoragonisten (α_2 -agonisten) werden in het verleden vooral gebruikt als antihypertensivum, zowel in de eerste lijn als in het ziekenhuis. Tot op heden hebben α_2 -agonisten een vaste plaats in het anesthesisch formularium door hun sedatief effect zonder respiratoire depressie en met behoud van cardiovasculaire stabiliteit. De middelen werken in op verschillende plaatsen van het centrale zenuwstelsel, voornamelijk ter hoogte van de pons cerebri, waar zich een zeer hoge densiteit van α_2 -receptoren bevindt. Stimulatie van deze receptoren resulteert in een negatief feedbackmechanisme met verminderde vrijstelling van noradrenaline tot gevolg. Op deze manier ontstaan centraal geïnduceerde sedatie en anxiolyse (Nelson 2003; Giovannitti e.a. 2015).

Deze sedatie heeft een uniek profiel en wordt beschreven als 'arousable sedation'. Men creëert een toestand waarbij de patiënt adequaat gesedeerd, maar gemakkelijk te wekken is. Een klinisch onderzoek blijft mogelijk, wat van belang kan zijn bij het inschatten van de status mentalis (Giovannitti e.a. 2015). Autonome activiteit wordt tevens beïnvloed door de α_2 -agonisten. Hun werking op de presynaptische α_2 -adrenerge receptoren resulteert in bloeddruk daling en bradycardie (Gertler e.a. 2001; Feld e.a. 2007). Verder hebben de middelen ook een antinociceptieve werking, waardoor opiaatsparend gewerkt wordt (Gertler e.a. 2001; Pertovaara 2013).

Dexmedetomidine is een zeer potente, hoogselectieve α_2 -agonist. Het is een middel dat enkel wordt gebruikt op de intensive care en meestal intraveneus wordt toegediend. Men gebruikt het middel tijdens mechanische ventilatie op de intensive care en voor sedatie voor operaties (Gertler 2001). Ook kan het geïmplementeerd worden in de aanpak van onttrekking van alcohol, benzodiazepines, opioïden en illegale middelen (Rovasalo e.a. 2006; Woods e.a. 2015). Dexmedetomidine werd ook beschreven als adjuvans naast benzodiazepines bij alcoholontwenning om tekenen van autonome hyperactiviteit te onderdrukken (Albertson 2014).

Contra-indicaties voor gebruik zijn: ongecontroleerde hypotensie, een tweede- of derdegraads atrioventriculair blok en acute cerebrovasculaire aandoeningen. Transiënte bloeddrukstijging kan optreden bij toediening in bolus of hoge dosis (Giovannitti e.a. 2015).

DISCUSSIE

Volgens de beschreven definitie vertoonde onze patiënt voldoende symptomen om de diagnose van EDS te kunnen stellen. De klinische praktijk leert ons dat bij dergelijke extreme onrust de standaardbehandelingen met benzodiazepines en/of antipsychotica ontoereikend kunnen zijn. Ook brengt het gebruik ervan potentiële risico's met zich mee (bijv. MAS of ademhalingsdepressie).

Bij deze casus werd overleg gepleegd met de collega's van de intensive care toen na toediening van lorazepam het gewenste effect uitbleef. Men koos voor dexmedetomidine (oplaaddosis gevolgd door een continu infuus) gecombineerd met zeer lage dosis propofol.

Propofol werd toegevoegd om met zekerheid de agitatie sneller te kunnen onderdrukken. Dat middel heeft namelijk een kortere halfwaardetijd dan dexmedetomidine en een sterker hypnotisch effect. De patiënt kwam onmiddellijk tot rust en dit effect hield de volgende dagen aan.

Psychiatrische en somatische diagnostiek waren mogelijk aangezien de patiënt niet diep gesedeerd was en aanspreekbaar bleef. Dexmedetomidine creëert een natuurlijke slaap zonder amnesie en een unieke 'arousable' sedatie waarbij de patiënt gemakkelijk wekbaar blijft en op regelmatige basis klinisch (psychiatrisch) geëvalueerd kan worden.

Een bijkomend voordeel is dat er bij gebruik van dexmedetomidine geen ademhalingsdepressie ontstaat en er enkel luchtwegobstructie wordt gezien bij diepe sedatie. De meeste klassieke hypnotica en opioïden onderdrukken de

ademhalingsfrequentie, beperken de ademhalingsdiepte en induceren een obstructieve ademhaling zelfs voordat een sedatief effect bereikt wordt. Dit is zeer nadelig bij patiënten met atelectase en een beginnende pneumonie (zoals bij onze patiënt het geval bleek).

De spoedeisendehulparts, psychiater en anesthesioloog gingen in overleg om het beleid bij patiënt te bepalen. Het algemeen ziekenhuis met spoedeisendehulpafdeling en intensive care lijkt daarom ook de aangewezen plaats om patiënten met EDS te behandelen. Dexmedetomidine kan enkel in een dergelijke setting worden gebruikt aangezien monitoring noodzakelijk is. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of α_2 -agonisten deel kunnen uitmaken van de standaardbehandeling van extreme agitatie.

CONCLUSIE

α_2 -agonisten zijn veelbelovend voor sommige psychiatrische indicaties. Hun sedatieve en anxiolytische eigenschappen met minder bijwerkingen bieden voordelen ten opzichte van het routinematig gebruik van psychofarmaca. Mogelijk kunnen deze middelen een meerwaarde bieden bij de behandeling van agitatie zoals bij het excitedeliriumsyndroom wanneer standaardbehandeling faalt. Hierbij lijkt samenwerking tussen verschillende hulpverleners en medische disciplines van groot belang. Verder onderzoek naar indicatiestelling en klinisch gebruik is nodig om dit in de praktijk toe te passen.

LITERATUUR

- ACEP Excited delirium taskforce. White paper report on excited delirium syndrome. Irving: American College of Emergency Physicians; 2009. <http://www.fmhac.net/assets/documents/2012/presentations/krelsteinexciteddelirium.pdf>
- Albertson TE, Chenoweth J, Ford J, Owen K, Sutter ME. Is it prime time for alpha2-adrenoceptor agonist in the treatment of withdrawal syndromes? *J Med Toxicol* 2014; 10: 369-81.
- Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 11-20.
- 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.
- Dimaio TG, Dimaio VJM. Excited delirium syndrome: cause of death and prevention. New York: Taylor and Francis; 2006.
- Feld J, Hoffman WE, Paisansathan C, Park H, Ananda RC. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2007; 19: 30-6.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgetic agent. *BUMC Proc* 2001; 14: 13-21.
- GGD Amsterdam. Richtlijn Excited delirium syndroom. Amsterdam: GGD; 2013. <http://www.ggd.amsterdam.nl/beleid-onderzoek/forensische/richtlijns-eds/>
- Gill JR. The syndrome of excited delirium. *Forensic Sci Med Pathol* 2014; 10: 223-8.
- Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anest Prog* 2015; 62: 31-8.
- Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428-36.
- NICE. NICE Guideline 2015: Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. Londen: NICE; 2015.
- Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol* 2013; 716: 2-7.

- Rovasalo A, Tohmo H, Aantaa R, Kettunen E, Palojoki R. Dexmedetomidine as an adjuvant in the treatment of alcohol withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psych* 2006; 28: 362-3.
- Vilke GM, Payne-James J, Karch SB. Excited delirium syndrome (ExDS): Redefining an old diagnosis. *J Forensic Leg Med* 2012a; 19: 7-11.
- Vilke GM, Bozeman WP, Dawes DM, Demers G, Wilson MP. Excited delirium syndrome (ExDS): treatment options and considerations. *J Forensic Leg Med* 2012b; 19: 117-221.
- Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBIM Database System Rev Implement Rep* 2015; 13: 224-52.
- WPSTc Special panel review of excited delirium. State College: Weapons & Protective Systems Technologies Center, Pennsylvania State University; 2011.

SUMMARY

The use of dexmedetomidine in extreme agitation

E. ROOSENS, J.P. MULIER, G. HEYLENS, J. DE FRUYT

BACKGROUND In clinical practice antipsychotics, benzodiazepines and/or antihistamines are used to calm agitated patients. If agitation persists and patients have contraindications for these substances, then anesthetics, such as propofol, can also be used as well, to serve as a sedative. Our attention was drawn to a particular case in which dexmedetomidine was used as a sedative.

AIM To study the literature on the use of α_2 -agonists, such as dexmedetomidine, in the treatment of extreme agitation.

METHOD We reviewed the relevant scientific literature.

RESULTS α_2 -agonists, such as dexmedetomidine, are new anesthetic agents that have analgetic and sympatholytic effects without suppressing respiration. These agents are used frequently in intensive care because their sedative effect are short-lived and do not cause amnesia, sleep deprivation or cognitive disturbance. Excited delirium syndrome (EDS) is a type of extreme agitation for which dexmedetomidine can be used.

CONCLUSION There may well be a place for dexmedetomidine in the treatment of extreme agitation when standard treatments have failed. Further research is needed in order to ascertain whether dexmedetomidine should play a role in such treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 554-558

KEY WORDS agitation, dexmedetomidine, excited delirium