

Acute ingrijpmedicatie; literatuuroverzicht en aanbevelingen

M. BAK, J. VAN OS, M. MARCELIS

ACHTERGROND Nederland kent geen richtlijn voor het snel en kortdurend toepassen van ingrijpmedicatie bij acute opwindingsstoelstanden, agitatie of agressie in het kader van een psychiatrisch toestandsbeeld.

DOEL Bieden van een overzicht van medicatiestrategieën die geschikt zijn voor acute ingrijpmedicatie en opstellen van praktische aanbevelingen.

METHODE Literatuuronderzoek naar de effectiviteit van medicamenteuze interventies bij acute opwindingsstoelstanden, agitatie of agressie. Primaire uitkomstmaten waren: rust, kalmering, sedatie of slapen binnen 2 uur. Secundaire uitkomstmaten waren herhalingsfrequentie van toediening en bijwerkingen.

RESULTATEN Haloperidol blijkt even effectief als lorazepam en de combinatie haloperidol plus lorazepam heeft geen toegevoegde waarde boven lorazepam of haloperidol alleen. De effectiviteit van dehydrobenzperidol, risperidon, olanzapine en aripiprazol is vergelijkbaar met die van lorazepam of haloperidol. Met haloperidol plus promethazine bereikt men de primaire uitkomstmaat sneller dan met lorazepam, haloperidol of olanzapine. Midazolam is sneller dan de combinatie haloperidol plus promethazine, maar maakt vaker herhaling van medicatie nodig en geeft een hogere kans op ademhalingsdepressie. Over quetiapine bestaat te weinig informatie. Het niveau van evidence is matig.

CONCLUSIES Haloperidol plus promethazine of olanzapine is geschikt bij psychotische toestandsbeelden, waarbij haloperidol plus promethazine sneller effect heeft; lorazepam is geschikt bij agitatie, agressie of opwindingsstoelstanden in het kader van niet-psychotische beelden of bij acute agitatie waarvan de oorzaak onduidelijk is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)10, 727-737]

TREFWOORDEN agressie, ingrijpmedicatie, opwinding, sedatie

Binnen de ggz, op spoedeisendehulpafdelingen van algemene ziekenhuizen (SEH's) en in justitiële instellingen wordt men regelmatig geconfronteerd met opwindingsstoelstanden, agitatie en/of agressie die voortkomen uit een psychiatrisch toestandsbeeld. Wanneer gedragsmatige de-escalatietechnieken ontoereikend zijn, is medicamenteus ingrijpen een optie (Rocca e.a. 2006). Medicamenteuze interventie bij een patiënt is primair

bedoeld om de situatie beheersbaar en veilig te krijgen, onafhankelijk van de etiologie of diagnose (NICE 2005; Pratt e.a. 2008). De interventie leidt, rekening houdend met achterliggende psychiatrische stoornis, tot het beoogde effect van de acute ingrijpmedicatie binnen een termijn van uiterlijk 2 uur (Canas 2007; Jibson 2007). In Nederland is hiervoor geen richtlijn ontwikkeld.

Buitenlandse overzichtsartikelen over acute ingrijpmedicatie (Allen e.a. 2003; 2005; Feifel 2000; Jibson 2007; Marder 2006; Miller 2004; NICE 2005; Rocca e.a. 2006) adviseren een antipsychoticum van de tweede generatie als eerste keus. Echter, deze keuze wordt ook betwist en lijkt voort te komen uit het niet meer gebruiken van antipsychotica van de eerste generatie in de Verenigde Staten (Pratt e.a. 2008).

Wij verrichtten een review van de literatuur om na te gaan welke middelen het geschiktst zijn om binnen een beperkte tijdspanne een beheersbare en veilige situatie te verkrijgen, rekening houdend met de werkingssnelheid, het bijwerkingenpatroon en de vermoedelijk achterliggende psychiatrische stoornis.

METHODE

Dit literatuuronderzoek omvatte studies die het acuut medicamenteus ingrijpen bij opwindingsstoelstanden, agitatie en/of agressie voortkomend uit een psychiatrisch toestandsbeeld onderzochten. De primaire uitkomstmaat is in de loop van de jaren verschoven van 'slappend' naar 'kalm of rustig' zijn (Allen e.a. 2003; NICE 2005). Wij gebruikten daarom de brede variant van de primaire uitkomstmaat, namelijk 'slappend, geseed, kalm of rustig', waarbij deze bereikt wordt in 2 uur. Secundaire uitkomstmaten waren: noodzaak tot herhalen van medicatie binnen 2 uur en bijwerkingen.

Wij zochten in PubMed, Medline en de Cochrane Library, met de zoektermen 'rapid tranquillisation' AND 'rapid sedation' AND ('agitation' OR 'acute aggression' OR 'acute excitement') AND 'psychiatric disorder' AND 'treatment'. Ingestelde zoekbeperkingen (limits) waren: 'humans, age above 17 years, RCT, clinical trial and letter'. Daarnaast werd handmatig in de referentielijsten van de reviews en de originele onderzoeken gezocht naar overige onderzoeken die binnen de definitie van de zoekstrategie vielen. Indien artikelen geïncordeerd waren in een cochrane-review, worden ze niet meer besproken.

Exclusiecriteria

Artikelen die alleen data rapporteerden over een termijn langer dan 2 uur werden niet meegenomen in dit overzicht. Artikelen die behandelingen van toestandsbeelden en syndromen beschreven waarvoor landelijke richtlijnen bestaan, werden eveneens geëxcludeerd.

RESULTATEN

Onze zoekactie gaf de volgende resultaten:

- 'rapid tranquillisation' AND 'agitation' gaf 6 referenties;
- 'rapid tranquillisation' AND 'aggression' leverde geen artikelen op;
- 'rapid tranquillisation' AND 'excitement' gaf 1 referentie;
- 'rapid tranquillisation' AND 'psychiatric disorder' gaf 12 referenties;
- 'tranquillisation' AND 'medication' gaf 15 referenties;
- het vervangen van 'rapid tranquillisation' door 'rapid sedation' gaf geen nieuwe referenties.

Meetschalen

De primaire uitkomst werd met verschillende meetschalen of items van meetschalen beoordeeld. De meest gebruikte meetinstrumenten waren: de Positive and Negative Syndrome Scale – Excitement Component (PANNS-EC), een 7-puntslikertschaal met 5 items (Kay e.a. 1987), de Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES; een door Eli Lilly and Company ontwikkelde meetschaal), de Agitated Behaviour Score (ABS) die bestaat uit 14 items met een 7-puntslikertschaal (Corrigan 1989) en de Behavioural Aggression Rating Scale (BARS), een 7-puntslikertschaal met 7 items (Swift e.a. 2002).

Beschikbare toedieningsvormen

Voor orale toediening zijn de volgende middelen beschikbaar: anxiolytica, promethazine (een antihistaminicum en zwak antipsychoticum) en

antipsychotica. Als smelttablet zijn beschikbaar: olanzapine, risperidon, aripiprazol en lorazepam. Smelttabletten leiden niet tot een snellere resorptie, omdat de middelen niet transmucosaal worden opgenomen (Jibson 2007).

Voor intramusculaire (i.m.) toediening zijn de volgende middelen beschikbaar: antipsychotica van de eerste generatie, olanzapine en aripiprazol, maar ook promethazine en anxiolytica. Deze twee laatstgenoemde zijn tevens intraveneus (i.v.) beschikbaar. I.v. toepassing van antipsychotica beperkt zich volgens het Farmacotherapeutisch kompas tot haloperidol en dan alleen ter behandeling van het delier (Van Loenen 2009).

In het navolgende geven wij een overzicht van de verschillende medicamenten (tabel 1).

Specifieke vergelijkingen van medicamenten

Benzodiazepine en haloperidol vs. placebo Lorazepam geeft geen eenduidig effect op de primaire uitkomstmaat (Gillies e.a. 2005; Huf e.a. 2002). Haloperidol (i.m.) blijkt effectiever dan placebo (Huf e.a. 2002). Voor secundaire uitkomstmaten werden geen significante verschillen gevonden.

Benzodiazepines vs. haloperidol Er is ruime wetenschappelijke onderbouwing voor de observatie dat de effectiviteit en de herhalingsfrequentie van benzodiazepine niet significant verschillen van die van haloperidol (Battaglia e.a. 1997; Gillies e.a. 2005), terwijl ook wordt gevonden dat haloperidol minder effectief is dan een benzodiazepine (Huf e.a. 2002). In de cochrane-review over benzodiazepinen en haloperidol (Gillies e.a. 2005) werden geen statistisch significante verschillen gevonden in incidentie van extrapiramidale bijwerkingen (EPS), ondanks een tendens tot meer bijwerkingen bij haloperidol. Midazolam geeft een iets verhoogde kans op ademhalingsdepressie.

Haloperidol plus lorazepam vs. haloperidol Reviews tonen geen significante verschil-

len aan voor de primaire uitkomstmaat en herhaling van medicatie (Gillies e.a. 2005; Huf e.a. 2002). Eén andere studie laat zien dat de combinatie haloperidol plus lorazepam significant sneller werkt dan haloperidol of lorazepam (Battaglia e.a. 1997, n = 98), waarbij de grootte van het effect niet wordt vermeld.

Haloperidol plus promethazine vs. benzodiazepinen Midazolam 15 mg i.m. leidt bij meer patiënten (89%) tot een groter effect op de primaire uitkomstmaat dan haloperidol plus promethazine i.m. (67%); relatief risico (RR) = 1,32 (95%-BI: 1,16-1,49) (Huf 2003). De combinatie van haloperidol plus promethazine is bij meer patiënten sneller effectief (89% na 15 min) dan lorazepam, waarbij ook de gemiddelde tijd voor het optreden van effect significant verschilde (30 versus 48 min; $p < 0,001$) (Alexander e.a. 2004).

Haloperidol plus promethazine vs. haloperidol De combinatie van haloperidol plus promethazine leidde na 20 min bij meer patiënten tot effect dan haloperidol (72% versus 55%, RR = 1,30; 95%-BI: 1,10-1,55) (Huf e.a. 2007; 2009). Na 40 min was dit verschil verdwenen. In de combinatiegroep hoefde de arts minder vaak terug te komen. Het aantal gemelde bijwerkingen verschilde niet van dat van lorazepam, maar het was duidelijk minder dan met haloperidol alleen (Alexander e.a. 2004; Huf e.a. 2005; 2007).

Dehydrobenzperidol vs. placebo, haloperidol en benzodiazepinen Dehydrobenzperidol (i.m.) is effectiever dan lorazepam (i.v.) op de tijdsintervallen 10, 15, 30 en 60 min ($p < 0,001$), hoewel effectmaten niet zijn gegeven. In vergelijking met midazolam zijn er geen significante verschillen in snelheid voor het bereiken van de primaire uitkomstmaat (Knott e.a. 2006; Martel e.a. 2005). Vergeleken met haloperidol (i.m.) is de kans op hernieuwde medicatie met dehydrobenzperidol lager, hoewel het betrouwbaarheidsinterval wijd is en ook het nuleffect bevat (RR = 0,45; 95%-BI: 0,2-1,01) (Rathbone e.a. 2009). Dehydrobenzpe-

ridol geeft weinig kans op bijwerkingen zoals hartritmestoornissen of acute dystonie.

Risperidon vs. haloperidol De combinatie risperidon 2 mg plus lorazepam 2 mg (oraal) werd vergeleken met de combinatie haloperidol 5 mg plus lorazepam 2 mg (i.m.); er waren geen verschillen in primaire uitkomstmaat op 30, 60 en 120 min na toediening (Currier & Simpson 2001). Ook waren er geen verschillen in additioneel toedienen van oraal lorazepam 2 mg. Een vergelijkbare studie met dezelfde combinatie van middelen vond geen significante verschillen tussen beide groepen (Veser e.a. 2006).

Olanzapine vs. placebo Olanzapine (i.m.) had een beter effect op de primaire uitkomstmaat dan placebo, met minder herhalingsmedicatie (Belgamwar & Fenton 2005). In een open-labelstudie bleek dat olanzapine i.m. na 2 uur leidt tot significante afname ($SD = 1$; $p < 0,001$) op de PANNS-EC-schaal, waarbij het in 90% van de gevallen een eenmalige gift betrof (Centorrino e.a. 2007).

Olanzapine vs. lorazepam Wat betreft de primaire uitkomstmaat was er geen verschil tussen olanzapine en lorazepam (Belgamwar & Fenton 2005). Er bleek geen verschil in snelheid waarmee effect bereikt werd (Meehan e.a. 2002). Olanzapine leidde tot minder herhaling van medicatie in de eerste 24 uur (Belgamwar & Fenton 2005; Centorrino e.a. 2007). Binnen de eerste 24 uur leidde olanzapine tot minder acute bijwerkingen als ademhalingsdepressie ($RR = 0,62$; 95%-BI: 0,43-0,89) (Belgamwar & Fenton 2005).

Olanzapine vs. haloperidol Olanzapine versus haloperidol gaf geen verschil in primaire uitkomstmaat of additionele medicatie na 2 uur (Belgamwar & Fenton 2005). Haloperidol gaf meer EPS dan olanzapine (16,7% meer ($p < 0,03$)) met een hogere kans op acathisie en meer gebruik van anticholinergica (Belgamwar & Fenton 2005; Breier e.a. 2002). Er waren geen verschillen

op het gebied van QT-verlenging of hypotensie (Breier e.a. 2002).

Olanzapine vs. haloperidol plus promethazine De combinatie haloperidol plus promethazine leidde, vergeleken met olanzapine, na 15 min bij 91% tegenover 87% (niet significant verschil) van de patiënten tot de primaire uitkomstmaat (Raveendran e.a. 2007). Vanaf 30 min was er geen verschil meer. Bij olanzapine was vaker herhaling van de medicatie nodig. Er was geen statistisch significant verschil in gemiddelde snelheid waarmee effect bereikt werd (20 min bij olanzapine tegenover 13 min bij haloperidol plus promethazine).

Olanzapine vs. risperidon Een RCT waarin men risperidon en olanzapine vergeleek, liet geen grote verschillen zien in grootte en snelheid van het effect na 15, 30, 45 en 60 min (Hatta e.a. 2008). In de risperidongroep werd minder additionele medicatie gegeven dan in de olanzapinegroep. Er werden geen significante verschillen gemeld in bijwerkingen (Hatta e.a. 2008).

Quetiapine In een ongecontroleerde open-labelstudie voldeed na 2 uur 50% van de patiënten aan de primaire uitkomstmaat of had een reductie van ten minste 40% op de PANNS-EC (Currier e.a. 2006). Er werden geen bijwerkingen vermeld.

Aripiprazol vs. haloperidol en lorazepam Er werd na 2 uur geen verschil in effect gevonden op de primaire uitkomstmaat (PANNS-EC) tussen aripiprazol (i.m.) en haloperidol (i.m.) (Andrezina e.a. 2006). Twee latere studies lieten zien dat er geen verschil is tussen aripiprazol (i.m.), haloperidol (i.m.) of lorazepam (i.m.) op de primaire uitkomstmaat na 45 min, 60 min en 2 uur (Currier e.a. 2007; Zimbhoff e.a. 2007). EPS en dystonie kwamen significant vaker voor bij haloperidol dan bij aripiprazol (Andrezina e.a. 2006).

TABEL 1 Bevindingen uit geïncludeerde onderzoeken naar ingrijpmedicatie bij acute opwindingsstoelstanden, agitatie of agressie in het kader van een psychiatrisch toestandsbeeld						
1ste auteur jaar (soort onderzoek)	Diagnose	Aantal personen per middel (N)	Toedieningsvorm Dosis in mg	Verschillen in effectiviteit tussen middelen (RR; 95%-BI of p-waarde), of percentage waarin primaire uitkomstmaat bereikt is binnen 2 uur	Extra medicatie nodig binnen 2 uur: verschillen tussen middelen uitgedrukt in (RR; 95%-BI) of in percentages	Bijwerkingen (RR; 95%-BI)
Gillies 2005 (review)	Acute opwindings bij schizofrenie	648	Lor 2,5-5 mg i.m. Hal 10-30 mg i.m. EGA: geen dosis vermeld	Pla = Lor (1,67; 0,4-6,6) Lor = EGA (0,76; 0,5-1,2) Lor = Hal +Lor (1,47; 0,66-3,25) Lor + Hal = Hal	Lor = EGA Lor = Hal + Lor Lor + Hal = Hal	Pla = Lor: geen significant verschil EPS: Lor << EGA (0,17; 0,1-0,4) EPS: Lor = Hal +Lor EPS: Lor + Hal << Hal (0,45; 0,2-0,9)
Huf 2002 (review)	Acute opwindings bij psychiatrisch toestandsbeeld	Hal = 40 Pla = 11 Benz = 6 Pla = 6 Benz = 72 EGA = 75 Benz +Ha = 32 Hal = 35	Geen gem. dosis beschreven	Hal > Pla (0,19; 0,04-0,9) Benz < Pla (0,2; 0,03-1,2) Benz > EGA (0,64; 0,4-0,98) Benz + Hal = Hal	Benzo < EGA Benz + Hal = Hal	Benzo = EGA Benz + Hal = Hal
Meehan 2002	Acute opwindings bij dementie > 55 j	Pla = 67 Lor = 68 Olz = 66 Olz = 71	Alle middelen i.m. Lor 1 mg Olz 2,5 mg Olz 5 mg	Verbetering t.o.v. Pla: Lor (p < 0,01) Olz 2,5 mg (p < 0,05) Olz 5 mg (p < 0,01)		Verschillen tussen middelen n.s.
Battaglia 1997	Schizofrenie Schizo-affectief Psychose NAO Manie Verslaving	Lor = 31 Lor + Hal = 32 Hal = 35	Lor 2-8 mg i.m. Lor 2-6 mg + Hal 5-10 mg i.m. Hal 5-15 mg i.m.	Totaal (p = 0,017) Lor+Hal > Lor (p = 0,015) Lor+Hal > Hal (p = 0,01) Lor > Hal (p = 0,758)		Lor = 35% (EPS = 3%) Lor+Hal = 34% (EPS = 6%) Hal = 40% (EPS = 20%)
Huf 2003		Mid = 134 Hal + Prom = 101	Mid 7,5-15 mg i.m. Hal 5-10 mg Prom 25-50 mg i.m.	95 vs 92% slapend (verschil n.s.)	Na 120 min Mid 1% Hal+Prom 5% Verschil n.s.	Midazolam: ademhalingsdepressie (1 pt) Hal + Prom: grand mal epileptisch insult (1 pt)
Alexander 2004	Schizofrenie Schizo-affectief Psychose NAO Depressie Manie Verslaving	Hal + Prom = 100 Lor = 100	Hal 10 mg + Prom 25-50 mg i.m. Lor 4 mg i.m.	97 vs 88% (1,1; 1,02-1,19)	15 en 30 min 0% 60 min 1 vs 3% 120 min 3 vs 4%	Lorazepam: lichte kortademigheid (1 pt), misselijkheid (1 pt) Hal + Prom: geen EPS of andere bijwerkingen
Huf 2007	Psychose Verslaving	Hal = 156 Hal + Prom = 160	Hal 5-10 mg i.m. Hal 5-10 mg + Prom 50 mg i.m.	Hal+Prom vs Hal: 91 vs 89% (1,03; 0,96-1,11)	5 vs 8% (1,04; 0,98-1,10)	1 vs 7% (0,09; 0,01-0,68)
Cure 2004		Plac = 41 Dehy = 41 Dehy = 11 Hal = 16	10 mg i.v. 5 mg i.m. 5 mg i.m.		30 min (0,37; 0,2-0,7) 90 min Verschil n.s. 30 min Verschil n.s.	Niets vermeld Dehy niets Hal: acute dystonie (1 pt)

TABEL 1	Vervolg					
1ste auteur jaar (soort onderzoek)	Diagnose	Aantal personen per middel (N)	Toedieningsvorm Dosis in mg	Verschillen in effectiviteit tussen middelen (RR; 95%-BI of p-waarde), of percentage waarin primaire uitkomstmaat bereikt is binnen 2 uur	Extra medicatie nodig binnen 2 uur: verschillen tussen middelen uitgedrukt in (RR; 95%-BI) of in percentages	Bijwerkingen (RR; 95%-BI)
Martel 2005		Dehy = 50 Zip = 46 Mid = 48	5 mg 20 mg 5 mg	Max. effect na 30 min Respons na 30 min Respons na 15 min	10% 19,5% 50% Verschil Mid vs Dehy & Zip: p < 0,05	Geen hartritmestoornis Ademhalingsdepressie: Dehy 8%, Zip 15% & Mid 21% (p < 0,05 alleen voor Dehy vs Zip & Mid) Oversedatie: Mid 50% Hypoxie: Mid (9,4%), Dehy (3,8%) Aritmie: Mid (0%), Dehy (1,3%) Dystonie: Mid (0%), Dehy (3,8%)
Knott 2006	Intoxicatie met alcohol of drugs Psychiatrische stoornis	Dehy = 79 Mid = 74	Mediaan 10 mg Mediaan 5 mg	Verschil n.s.		
Veser 2006	Schizofrenie Schizoaffect Bipolair Psychose NAO Verslaving	Ris + Lor = 10 Hal + Lor = 10 Pla + Lor = 10	Ris 2 mg p.o. Lor 2 mg i.m. Hal 5 mg p.o. Lor 2 mg i.m. Pla oraal Lor 2 mg i.m.	Verschil n.s. voor alle groepen		
Karagianis 2001	Schizofrenie Schizoaffect Bipolair Psychose NAO	Olz = 11 Olz = 46	Olz < 20 mg Olz ≥ 20 mg	< 2 uur: geen data; na 4 uur: hogere dosis > lagere dosis		M.n. oversedatie, hypotensie 1 x acathisie 1 x verschillen n.s.
Belgamwar 2005	Opwinding of agitatie bij psychiatrisch toestandsbeeld	Olz = 551 vs Pla = 217 Olz = 316 vs Hal = 166 Olz = 236 vs Lor = 119	2,5-20 mg p.o./i.m. 2,5-20 mg p.o./i.m. 5-10 mg p.o./i.m. 2,5-20 mg p.o./i.m. 2-4 mg i.m.	(0,49; 0,42-0,59) (1,00; 0,73-1,38) (0,92; 0,66-1,32)	(0,48; 0,40-0,58) (0,99; 0,71-1,38) (0,68; 0,49-0,95)	EPS: (1,27; 0,49-3,26) Acathisie: (0,51; 0,32- 0,80) Bijwerking alg. (0,62; 0,43-0,89)
Centorrino 2007	Schizofrenie Schizoaffect Manie	Olz n = 67	10-20 mg i.m. (gemiddeld 9,9 mg)	75% respons (p < 0,001)	93%	Gewrichtspijn 7,9% Hoofdpijn 6,3%
Martel 2006 (poster)	Psychose Alcoholabusus	Ris n = 25	quicklet 2 mg	76% respons	24%	
Breier 2002	Schizofrenie	Olz n = 48 n = 45 n = 46 n = 46 Hal n = 40 Pla n = 45	2,5 mg i.m. 5,0 mg i.m. 7,5 mg i.m. 10 mg i.m. 7,5 mg i.m.	Hal vs Olz (5,0; 7,5 en 10 mg) Verschil n.s.		Hypotensie: Olz 3,7%, Hal 0% Acute dystonie: Olz 0%, Hal 5%

TABEL 1	Vervolg					
1ste auteur jaar (soort onderzoek)	Diagnose	Aantal personen per middel (N)	Toedieningsvorm Dosis in mg	Verschillen in effectiviteit tussen middelen (RR; 95%-BI of p-waarde), of percentage waarin primaire uitkomstmaat bereikt is binnen 2 uur	Extra medicatie nodig binnen 2 uur: verschillen tussen middelen uitgedrukt in (RR; 95%-BI) of in percentages	Bijwerkingen (RR; 95%-BI)
Raveendran 2007	Schizofrenie Drugs- geïnduceerde psychose, Manie, Depressie	Olz = 150 Hal + Prom = 150	i.m. 10 mg (2 pat 5 mg) i.m. 10 mg/50 mg (2 pat 5 mg/25 mg)	Verschil n.s.	Olz < Hal - Prom (2,07; 1,43-2,97)	N = 2% Acatheisie (2 pat) Nausea (1 pat) N = 0,6% Hypotensie
Hatta 2008		Olz n = 34 Ris n = 53	Smelttablet, gemiddeld: 10,4 mg (SD 3,3) Smelttablet, gemiddeld: 3,3 mg (SD 2,6)	Verschil n.s.	Olz 11,8% vs Ris 9,4% Verschil n.s.	EPS Olz 0% vs Ris 5,7% Verschil n.s.
Currier 2006	Schizofrenie Schizo-affect Bipolair Psychose NAO Verslaving	Que n = 20	100 mg 200 mg	50% Verschil n.s.		Orthostatische hypotensie 40%
Andrezina 2006	Schizofrenie Schizo-affect	Pla n = 88 Hal n = 185 Ari n = 175	9,75 mg i.m. 6,5 mg i.m.	Pla < Hal en Ari Voor beide: p < 0,001 Hal 58%, Ari 55% Verschil n.s.	Volgens protocol geen 2de injectie binnen 2 uur	Hal: EPS, hoofdpijn en slapeloosheid Ari: hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en slapeloosheid
Currier 2007 studie 1	Schizofrenie Manie	Pla n = 75 Ari n = 78 Ari n = 78 Lor n = 70	9,75 mg i.m. 15 mg i.m. 2 mg i.m.	28,5% 45% 42,4% 47,5%	46,6% 21% 16% 17,6%	
studie 2	Schizofrenie	Pla n = 149 Hal n = 241 Ari n = 405	6,6-7,5 mg i.m. 1-15 mg i.m.	Alle middelen vergeleken met Pla: p < 0,005 Hal en Ari vs Pla: p < 0,005 Hal = Ari (n.s.)	Ari = Hal	Acatheisie Hal 10,5% Ari 3,2%-5,4%
Zimbroff 2007	Bipolaire st.	Pla = 75 Lor = 70 Ari = 78 Ari = 78	2 mg i.m. 9,75 mg i.m. 15 mg i.m.	Pla < Lor en Ari Lor = Ari (9,75 mg) = Ari (15 mg) Verschil n.s.	Gemiddelde tijd Lor: niet binnen 2 uur Ari 9,75: niet binnen 2 uur Ari 15: niet binnen 2 uur	

p.o. = per os; i.m. = intramusculair; i.v. = intraveneus; n.s. = niet significant; Pla = placebo; Lor = lorazepam; Mid = midazolam; Benz = benzodiazepinen; Prom = promethazine; EGA = eerste generatie antipsychotica; Hal = haloperidol; Dehy = dehydrobenzperidol; Olz = olanzapine; Zip = ziprasidon; Ris = risperidon; Que = quetiapine; Ari = aripiprazol.

DISCUSSIE

Bevindingen

De effectiviteit van de besproken middelen ontloopt elkaar niet veel wat betreft het bereiken van de primaire uitkomstmaat. Er zijn wel verschillen in snelheid waarmee de primaire uitkomstmaat wordt bereikt: midazolam leidt het snelst tot de primaire uitkomstmaat en tussen lorazepam en haloperidol zijn er op dit punt geen verschillen. De combinatie haloperidol-promethazine is iets sneller in het bereiken van de primaire uitkomstmaat dan lorazepam, haloperidol en mogelijk olanzapine. Het probleem met olanzapine is dat het bewaren en het samenstellen van de injectie lastig zijn. De combinatie haloperidol plus promethazine kan in één injectie en vraagt niet om speciale bewaarvoorzieningen.

De effectiviteit van dehydrobenzperidol (sinds 2006 weer geregistreerd) is vergelijkbaar met die van haloperidol en lorazepam, maar een directe vergelijking met haloperidol plus promethazine of olanzapine ontbreekt. De cochrane-review (Rathbone e.a. 2009) was gebaseerd op slechts twee studies van matige kwaliteit, zodat geconcludeerd werd dat het gebruik van dehydrobenzperidol niet wetenschappelijk verantwoord genoemd mag worden.

Risperidon en aripiprazol blijken niet te verschillen van lorazepam, haloperidol of olanzapine in het bereiken van de uitkomstmaat; een directe vergelijking met haloperidol plus promethazine ontbreekt. Over quetiapine is te weinig informatie om een oordeel te geven.

Hoewel de verschillen klein zijn, is bij gebruik van lorazepam en midazolam vaker herhalen van medicatie nodig dan bij gebruik van antipsychotica. De combinatie haloperidol-promethazine lijkt het minst herhaalde toediening nodig te maken.

De bijwerkingen van de hier besproken middelen zijn licht. Bij de benzodiazepinen, vooral midazolam, moet men bedacht zijn op oversedatie en ademhalingsdepressie. Haloperidol geeft een

iets grotere kans op acute dystonie, maar bij de combinatie haloperidol-promethazine is deze kans vergelijkbaar met die bij lorazepam of olanzapine, dat wil zeggen: beperkt. Het risico op hart-ritmestoornissen is voor alle besproken middelen vergelijkbaar en beperkt.

Beperkingen

Het aantal onderzoeken en vooral het aantal RCT's is beperkt, bovendien zijn de studiepopulaties veelal klein. De meeste oudere onderzoeken hebben een observationeel openlabelontwerp. In veel onderzoeken is de blinding of de beschrijving van de uitkomstmaten van matige kwaliteit. Ten slotte zijn de meetschalen die gebruikt worden in de onderzoeken onderling beperkt vergelijkbaar.

CONCLUSIE EN PRAKTISCHE AANBEVELINGEN

Ons literatuuroverzicht laat zien dat de onderzochte middelen niet veel verschillen qua effectiviteit. Alle middelen zijn beter dan placebo, waarbij lorazepam het best is onderzocht en vaak dient als medicatie voor de controlegroep. Er is wel enig verschil in de snelheid waarmee het effect intreedt:

- Midazolam bereikt het gewenste effect het snelst, maar daarbij is ook het vaakst herhaling van de medicatie nodig.
- Daarna volgt de combinatie haloperidol-promethazine, waarbij herhalingsmedicatie minder vaak nodig is.

Qua veiligheid is er niet veel verschil tussen de middelen. Haloperidol alleen geeft de grootste kans op een acute bewegingsstoornis en midazolam geeft een iets hogere kans op ademhalingsdepressie.

Ondanks bewijs dat zowel de eerste als de tweede generatie antipsychotica en benzodiazepinen in aanmerking komen voor ingrijpmedicatie, is met bepaalde middelen veel ervaring opgedaan in de klinische praktijk. Ook is het wenselijk om met een beperkt pakket medicijnen te werken.

Eigen keuze en adviesdosering

Op basis hiervan hebben wij in Zuid-Limburg gekozen voor:

- lorazepam bij opwinding van niet-psychotische aard;
- voor de combinatie haloperidol-promethazine of olanzapine bij opwindingstoestanden van psychotische aard.

Hoewel risperidon en aripiprazol vergelijkbaar bleken met olanzapine, hebben wij voor olanzapine gekozen vanwege de ruime mate van ervaring met dit middel in acute opwindingsituaties.

Adviesdoseringen zijn (oraal of i.m.):

- lorazepam 2-4 mg;
- haloperidol 5-10 mg plus promethazine 25-50 mg;
- olanzapine 10-20 mg.

Indien er onduidelijkheid is over de diagnose of indien er zeker geen sprake is van psychotische (inclusief manische) problematiek waaruit de opwinding, agitatie of agressie voortkomt, dan heeft lorazepam de voorkeur. In overige gevallen kan een antipsychoticum worden gebruikt.

Tot slot: zuclopentixolacetaat (Cisordinol Acutard) is niet geschikt als acute ingrijpmedicatie (Fenton e.a. 2001; Hovens e.a. 2005). Dit gezien de trage snelheid (effect pas na 6-8 uur), de lange duur van werking (3 dagen) en het ongunstige bijwerkingenpatroon bij personen die niet eerder met antipsychotica werden behandeld.

LITERATUUR

Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 63-9.

Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Docherty JP, Carpenter D, Ross R. Treatment of behavioral emergencies: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2003; 9: 16-38.

Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005; 11 Suppl 1: 5-108.

Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, Oren DA, Manos G, Stock E, e.a. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacol* 2006; 188: 281-92.

Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, e.a. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emergency Med* 1997; 15: 335-40.

Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003729.

Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, e.a. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 441-8.

Canas F. Management of agitation in the acute psychotic patient--efficacy without excessive sedation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17 Suppl 2: S108-14.

Centorrino F, Meyers AL, Ahl J, Cincotta SL, Zun L, Gulliver AH, e.a. An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patients with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder. *Human Psychopharmacol* 2007; 22: 455-62.

Corrigan JD. Development of a scale for assessment of agitation following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 261-77.

Cure S, Rathbone J, Carpenter S. Droperidol for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002830.

Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 153-7.

Currier GW, Trenton AJ, Walsh PG, van Wijngaarden E. A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. *J Psychiatr Pract* 2006; 12: 223-8.

Currier GW, Citrome LL, Zimbroff DL, Oren D, Manos G, McQuade R, e.a. Intramuscular aripiprazole in the control of agitation. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 159-69.

Feifel D. Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 14: 27-32.

- Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD000525.
- Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J, Gillies D. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003079.
- Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, Hamakawa H, Wakejima T, Furuta K, e.a. Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 367-71.
- Hovens JE, Dries PJ, Melman CT, Wapenaar RJ, Loonen AJ. Oral risperidone with lorazepam versus oral zuclopenthixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 51-7.
- Huf G, Coutinho ES, Adams CE. TREC-Rio trial: a randomised controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms. *BMC Psychiatry* 2002; 16: 11.
- Huf G. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2003; 327: 708-13.
- Huf G, Alexander J, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD005146.
- 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: 869-76.
- Huf G, Alexander J, Allen MH, Raveendran NS. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD005146.
- Jibson MD. Psychopharmacology in the emergency room. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 796-7.
- Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, Begin S, Raskin J, Roychowdhury SM. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 2): 12-6.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- 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.
- Loonen AC van. *Farmacotherapeutisch kompas*. Amsterdam: College voor Zorgverzekeringen; 2009.
- Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 10: 13-21.
- 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.
- Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM Jr, e.a. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacol* 2002; 26: 494-504.
- Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(Suppl 2): 3-7.
- NICE. Clinical Guideline 25. Violence: The short term management of disturbed/violent behaviour in psychiatric in-patient settings and emergency departments. Londen: NICE; 2005.
- Pratt JD, Chandeler-Oatts J, Nelstrop L, Branford D, Pereira S, Johnston S. Establishing gold standard approaches to rapid tranquillisation: A review and discussion of the evidence on the safety and efficacy of medications currently used. *J Psychiatr Intensive Care* 2008; 4: 43-57.
- Rathbone CJ, Mandriota-Carpenter SJ, Cure EG. Droperidol for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: 1-27.
- 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.
- Rocca P, Villari V, Bogetto F. Managing the aggressive and violent patient in the psychiatric emergency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 586-98.
- Swift RH, Harrigan EP, Cappelleri JC, Kramer D, Chandler LP. Validation of the behavioural activity rating scale (BARS): a novel measure of activity in agitated patients. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 87-95.
- Veser FH, Veser 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.
- Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Aubry P, e.a. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 171-6.

AUTEURS

MAARTEN BAK is psychiater en plv. opleider, Afdeling Psychiatrie en Psychologie, UMC Maastricht en afdeling Integrale Zorg, Mondriaan Maastricht.

JIM VAN OS is hoogleraar Psychiatrie, Afdeling Psychiatrie en Psychologie, UMC Maastricht, en Visiting Professor of Psychiatric Epidemiology, King's College London, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Londen.

MACHTELD MARCELIS is psychiater, Afdeling Psychiatrie en Psychologie, UMC Maastricht en afdeling Integrale Zorg, Mondriaan Maastricht.

Correspondentieadres: dr. M. Bak, Afdeling Psychiatrie en Psychologie, UMC Maastricht, Postbus 616 (Vijv1), 6200 MD, Maastricht.

E-mail: m.bak@maastrichtuniversity.nl.

Strijdige belangen: M. Bak ontving honorarium voor voordrachten van Janssen, Lilly en Bristol-Meyers Squibb; M. Marcelis ontving honoraria voor voordrachten van Jansen, Lilly en J. van Os verrichtte onderzoek voor en hield voordrachten voor Janssen, Lilly, Bristol-Meyers Squibb, Organon en AstraZeneca.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-3-2011.

SUMMARY

Rapid tranquillisation; review of the literature and recommendations – M. Bak, J. van Os, M. Marcelis –

BACKGROUND In The Netherlands, no guidelines exist for rapid tranquillisation in the context of acute agitation, excitement or aggression secondary to a psychiatric disorder.

AIM To generate an overview of medication regimes suitable for rapid tranquillisation.

METHOD A literature search was conducted focussing on the effect of medical interventions in acute excitement, agitation or aggression. Primary outcome measurements were tranquillity, being calm, sedation, or asleep within two hours. Secondary outcome measures were frequency of re-administration and adverse side effects.

RESULTS Haloperidol appears as effective as lorazepam; haloperidol in combination with lorazepam does not have added value to lorazepam or haloperidol alone. Dehydrobenzperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole are comparable in effectiveness to lorazepam or haloperidol. Haloperidol in combination with promethazine is associated with a more rapid onset of effect than lorazepam, haloperidol or olanzapine. Midazolam is faster than the combination of haloperidol and promethazine, but requires more frequent re-administration of medication and increases the risk for respiratory depression. The literature on quetiapine was insufficient. The level of evidence, however, is modest.

CONCLUSION Haloperidol in combination with promethazine, and olanzapine, are effective in psychotic agitation, although haloperidol plus promethazine has a more rapid onset of effect faster; lorazepam is effective in non-psychotic agitation, aggression or excitement as well as in acute agitation of unknown origin.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)10, 727-737]

KEY WORDS aggression, agitation, sedation, tranquillisation