

Droperidol in de behandeling van acute agitatie: nog steeds een plaats

L. BUDIARTO, J. DE FRUYT

ACHTERGROND Droperidol is in de Vlaamse spoedeisende psychiatrie nog steeds een behandeloptie bij de behandeling van agitatie. Toch worden de doeltreffendheid en de veiligheid van droperidol ter discussie gesteld.

DOEL Nagaan of het gebruik van droperidol wetenschappelijk verantwoord is.

METHODE Studies met droperidol (intramusculair of intraveneus) werden geïdentificeerd in een systematisch literatuuronderzoek. Deze gegevens werden aangevuld met een beschrijving van de belangrijkste farmacologische eigenschappen, een overzicht van de literatuur aangaande cardiale bijwerkingen en een situering van droperidol in enkele richtlijnen.

RESULTATEN De doeltreffendheid en de veiligheid van droperidol i.m./i.v. werden geëvalueerd in 8 gerandomiseerde gecontroleerde studies: 352 patiënten kregen droperidol toegediend. De ecologische validiteit van deze studies was groot. Eenmalige toediening van droperidol was doeltreffend bij 64-92% van patiënten. Droperidol bleek iets sneller en iets meer effect te hebben dan haloperidol en lorazepam. De incidentie van bijwerkingen was laag. Geen klinisch relevante cardiale bijwerkingen werden aangetoond, zoals ook bleek uit een systematisch literatuuronderzoek hiernaar.

CONCLUSIE Ondanks een dalende populariteit in de meeste richtlijnen lijkt droperidol nog steeds een plaats te hebben bij de behandeling van acute agitatie. Door een snelle, krachtige en kortdurende werking en bewezen doeltreffendheid en veiligheid bij patiënten met hoge (co-) morbiditeit heeft droperidol een gunstig profiel voor gebruik in de spoedeisende psychiatrie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)3, 183-192]

TREFWOORDEN acute agitatie, droperidol, ingrijpmedicatie, spoedeisende psychiatrie

Op de spoedeisende (psychiatrische) afdeling ziet men frequent geagiteerde patiënten met verbale en/of motorische onrust, die een gevaar voor zichzelf en/of anderen oplevert en evaluatie en behandeling bemoeilijkt. De aanpak van deze patiënten is een uitdaging. Bij 10-20% van psychiatrische spoedaanmeldingen is een interventie vereist wegens agitatie (De Fruyt & Demyttenaere 2004; Zeller & Rhoades 2010). Wanneer de-escalatietechnieken hierbij falen, is medicamenteus ingrijpen

aangewezen. In een ideale uitvoering veroorzaakt acute ingrijpmedicatie voldoende rust, zonder sedatie. Diverse geneesmiddelen worden hiertoe gebruikt: eerste en tweede generatie antipsychotica (FGA's resp. SGA's), benzodiazepines en antihistaminica. Ze kunnen peroraal (p.o.), intramusculair (i.m.) en intraveneus (i.v.) worden toegediend.

Op de Eenheid voor Psychiatrische Spoedinterventie (EPSI) van het AZ Sint-Jan Brugge-Oos-

tende AV (waar één van ons werkzaam is) melden zich jaarlijks ongeveer 2500 patiënten aan. De aanmeldingsproblemen zijn zeer uiteenlopend met een hoge (co)morbiditeit van middelengebonden stoornissen. Benzodiazepines en SGA's, p.o. toegediend, worden frequent voorgeschreven ter preventie en behandeling van agitatie. De i.m. toediening van ingrijpmedicatie gebeurt laagfrequent. Op de EPSI maakt droperidol circa 75% uit van alle i.m. ingrijpmedicatie. De keuze voor droperidol (een D₂- en α_1 -antagonist) is gebaseerd op de krachtige en kortdurende werking: bij i.m. of i.v. toediening worden piekplasmaspiegels bereikt na 0,5-1 uur; de halfwaardetijd is ongeveer 2 uur (Richards & Schneir 2003). Informele navraag bij Vlaamse collega's, werkzaam in de spoedeisende psychiatrie, bevestigde dat ook op andere afdelingen droperidol i.m. wordt gebruikt.

Het gebruik van droperidol i.m. in deze Vlaamse context is echter niet conform de internationale trend. In 2001 vaardigde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een zogenaamde *black box warning* (BBW) uit over droperidol. Deze waarschuwing was gebaseerd op rapportages over QT-verlenging en/of *torsades de pointes*. Door deze bezorgdheid over cardiale bijwerkingen is het gebruik van droperidol aanzienlijk verminderd en is het middel in diverse landen niet meer beschikbaar (Richards & Schneir 2003). In het *Handboek spoedeisende psychiatrie* ontraadt Oele (2011) het gebruik van droperidol 'met klem' wegens het cardiale risico. Ook de bewezen doeltreffendheid wordt ter discussie gesteld (Bak e.a. 2011; Rathbone e.a. 2004). Haloperidol, lorazepam, de combinaties haloperidol-lorazepam of haloperidol-promethazine, en olanzapine worden als i.m. ingrijpmedicatie aanbevolen (Bak e.a. 2011; Oele 2011). Droperidol krijgt hierbij geen plaats. Wij vroegen ons af: is dit terecht of onterecht? Om hierop een antwoord te bieden voerden we een systematisch literatuuronderzoek uit naar het parenteraal gebruik van droperidol in de behandeling van acute agitatie.

METHODE

Wij voerden een literatuuronderzoek in Medline uit met 'droperidol' als zoekterm en als filter (voor type artikel) 'clinical trial'/'randomized controlled trial'. Inclusiecriteria waren: parenteraal (i.m. of i.v.) gebruik van droperidol, in de acute behandeling van agitatie, en gerandomiseerd onderzoek. De laatste zoekopdracht, op 1 november 2011, resulteerde in 622 artikelen. Na nalezen van de titels konden we de meeste artikelen uitsluiten. Referenties van geselecteerde studies en reviews werden eveneens nagelezen.

We selecteerden 4 artikelen over droperidol i.m. en 5 over droperidol i.v. Selectie van artikelen gebeurde door beide auteurs (onafhankelijk van elkaar) en leverde identieke resultaten op. Tabel 1 en 2 geven een overzicht van de belangrijkste studiekeurmerken. Trials verschilden in het gebruik van uitkomstmaten. Om toch enige vergelijking mogelijk te maken, wordt in de tabellen de behoefte aan bijkomende ingrijpmedicatie als gemeenschappelijke en klinisch relevante uitkomstmaat weergegeven.

RESULTATEN

Intramusculair

Droperidol versus haloperidol In de studie van Resnick & Burton (1984) was droperidol doeltreffender dan haloperidol: 64 versus 19% ($p < 0,05$) van de geagiteerde patiënten kon op afdoende wijze behandeld worden met een eenmalige injectie (met een subscore ≤ 17 op de 'Brief Psychiatric Rating Scale'). Bij onvoldoende resultaat na 30 min kon een tweede injectie worden toegediend; indien nodig na 30 min een derde. Een tweede injectie van droperidol was doeltreffend bij de resterende 4 patiënten. Bij 10 patiënten, behandeld met haloperidol, diende een tweede injectie te worden toegediend; bij 2 patiënten een derde injectie en bij 1 patiënt een vierde. Bijwerkingen

TABEL 1 Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met droperidol i.m.

	Resnick e.a. (1984)	Thomas e.a. (1992)	Martel e.a. (2005)	Isbister e.a. (2010)
Inclusie	Acute agitatie (BPRS-subscore ≥ 17)*	Acute agitatie met noodzaak tot fixatie en continu toezicht	Acute agitatie met noodzaak tot toediening van ingrijpmedicatie	Acute agitatie met noodzaak tot fixatie en parenterale toediening van ingrijpmedicatie
Exclusie**	Intoxicatie	Snel te corrigeren medische oorzaak		Epileptisch insult
Informed consent	Nee	Nee	Nee	Nee
Setting	Spoedafdeling en psychiatrische crisisdienst	Spoedafdeling	Spoedafdeling	Spoedafdeling
Leeftijd	18-65 jaar, niet verder omschreven	D 34 (SD: 9,8) H 31 (SD: 12,7)	D 36,9 (SD 10,9) Z 36,8 (SD: 10,8) M 36,9 (SD: 10,9)	D 37 (Q ₃ -Q ₁ : 25-45) M 35 (Q ₃ -Q ₁ : 27-43) D + M 30 (Q ₃ -Q ₁ : 22-40)
Geslacht (% vrouwen)	Niet vermeld	D 31% H 52%	D 34% Z 30% M 31%	D 64% M 38% D + M 48%
Stoornis	Psychotische stoornis 100%	Alcoholintoxicatie: D 77%, H 43%	Alcoholintoxicatie : D 92%, Z 93%, M 96% Intoxicatie illegale middelen: D 8%, Z 11%, M 17% Hooftrauma: D 14%, Z 20%, M 29 Psychiatrische oorzaak: D 4%, Z 17%, M 8%	Alcoholintoxicatie: D 70%, M 76%, D+M 66% Delier: D 6%, M 10%, D+M 10% Zelfverwondend gedrag: D 48%, M 41%, D+M 45% Psychotische stoornis: D 6%, M 3%, D+M 6%
Interventie	Droperidol 5 mg (n = 11) Haloperidol 5 mg (n = 16)	Droperidol 5 mg (n = 26) Haloperidol 5 mg (n = 21)	Droperidol 5 mg (n = 50) Ziprasidon 20 mg (n = 46) Midazolam 5 mg (n = 48)	Droperidol 10 mg (n = 33) Midazolam 10 mg (n = 29) Droperidol 5 mg + midazolam 5 mg (n = 29)
Doeltreffendheid	BPRS-subscore*	Combativeness Scale***	Altered Mental Status Scale****	Altered Mental Status Scale
Beoordeling	BD, HF, AHF:	BD, HF: frequente	O ₂ -saturatie en ETCO ₂ in	Continue hartbewaking
bijwerkingen	frequente evaluatie tijdens eerste 3 uur; EPS: observatie over 24 uur	evaluatie tijdens eerste uur; Controle van medisch dossier, tot minstens 1 week na spoedopname	uitgeademde lucht: frequente evaluatie tijdens eerste 2 uur; Registratie van medische complicaties	(BD, HF, AHF en O ₂ -saturatie) met frequente registratie tot 6 uur na toediening; ecg na 30 min, 1 en 4 uur; Registratie van medische complicaties
Noodzaak bijkomende ingrijpmedicatie	Een dosis droperidol doeltreffend bij 64% van patiënten, versus haloperidol 19%	Een dosis droperidol doeltreffend bij 85% van patiënten, versus haloperidol 76%	Een dosis droperidol doeltreffend bij 90%, versus midazolam 50% en ziprasidon 80%	Een dosis droperidol doeltreffend bij 67%, versus midazolam 38% en droperidol + midazolam 59%

D = droperidol; H = haloperidol; M = midazolam; Z = ziprasidon; BD = bloeddruk; HF = hartfrequentie; AHF = ademhalingsfrequentie; EPS = extrapiramidale symptomen; ETCO₂ = CO₂-spanning gemeten op einde van expiratie.
 *BPRS = 'Brief Psychiatric Rating Scale'; subscore op items angst, agitatie, maniërismen en katalepsie, vijandigheid, negativisme, opwindning.
 **Dit betreft een selectie van de klinisch meest relevante exclusiecriteria.
 ***'Combativeness Scale': 5-puntsschaal (1-5; 1 = gewelddadige agitatie, volledige fixatie en continu toezicht vereist; 5 = geen agitatie, geen toezicht vereist, of patiënt slaapt)
 ****'Altered Mental Status Scale': 9-puntsschaal (4 tot -4; 4 = combattief, gewelddadig, controleverlies; 0 = normale reactie bij aanspreken met naam; -4 = geen reactie bij licht aanstoten of schudden).

TABEL 2		Gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met droperidol i.v.				
		Van Leeuwen e.a. (1977)	Thomas e.a. (1992)	Rosen e.a. (1997)	Richards e.a. (1998)	Knott e.a. (2006)
Onderzoek	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
	Dubbelblind	Dubbelblind	Dubbelblind	Open	Dubbelblind	Dubbelblind
Inclusie	Acute agitatie met dringende noodzaak tot toediening van parenterale ingrijpmedicatie	Acute agitatie met noodzaak tot fixatie en continu toezicht	Combattieve patiënten met noodzaak van continu toezicht, spinale immobilisatie, fixatie; gevaar voor zichzelf/anderen	Acute agitatie, met gevaar voor zichzelf/anderen en noodzaak tot continu toezicht	Acute agitatie met noodzaak tot toediening van ingrijpmedicatie	Acute agitatie met noodzaak tot toediening van ingrijpmedicatie
Klinisch relevantste exclusiecriteria		Snel te corrigeren medische oorzaak		Snel te corrigeren medische oorzaak	Snel te corrigeren medische oorzaak	Snel te corrigeren medische oorzaak Agitatie t.g.v. alcoholonthouding
Informed consent	Niet vermeld	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Setting	Niet vermeld	Spoedafdeling	Voor transport naar spoedafdeling	Spoedafdeling	Spoedafdeling	Spoedafdeling
Leeftijd	D: 39,5 (uitersten: 22-56) Plc: 27,5 (uitersten: 14-78)	D: 36 (SD 16,7) H: 31 (SD 10,3)	D: 34 Plc: 36	D: 33,2 (SD 10,2) L: 34,6 (SD 10,8)	D: 32 (uitersten: 16-76) M: 35 (uitersten: 15-67)	D: 32 (uitersten: 16-76) M: 35 (uitersten: 15-67)
Geslacht (% vrouwen)	D: 16% Plc: 68%	D: 17% H: 0%	D: 0% Plc: 0%	D: 40% L: 37%	D: 35% M: 36%	D: 35% M: 36%
Stoornis	Schizofrenie (49%) Manisch depressieve psychose (22%) Verwardheid (5%) Andere (7%) Niet vermeld (17%)	Niet beschreven	Psychiatrisch: D 5%, Plc % Trauma: D 43%, Plc 57% Medisch: D 52%, Plc 43% Alcoholintoxicatie: D 61%, Plc 66%	Alcoholintoxicatie: D 49%, L 48% Metamfetamine-intoxicatie: D 71%, L 74% Cocaïne-intoxicatie: D 16%, L 12%	Mentale stoornis: D 67%, M 64% Alcoholintoxicatie: D 33%, M 35% Intoxicatie illegale middelen: D 13%, M 9%	Mentale stoornis: D 67%, M 64% Alcoholintoxicatie: D 33%, M 35% Intoxicatie illegale middelen: D 13%, M 9%
Interventie	Droperidol 10 mg (n = 19) Placebo (n = 22)	Droperidol 5 mg (n = 9) Haloperidol 5 mg (n = 12)	Droperidol 5 mg (n = 23) Placebo (n = 23)	Droperidol 2,5-5 mg (n = 102)* Lorazepam 2-4 mg (n = 100)	Droperidol: 2,5-5 mg (n = 79)* Midazolam: 2,5-5 mg (n = 74) D/M: telkens na 5 min te herhalen tot adequate sedatie werd bereikt (max. dosis: D 20 mg, M 20 mg)	Droperidol: 2,5-5 mg (n = 79)* Midazolam: 2,5-5 mg (n = 74) D/M: telkens na 5 min te herhalen tot adequate sedatie werd bereikt (max. dosis: D 20 mg, M 20 mg)
Doeltreffendheid	Klinische inschatting	Combativeness Scale**	Agitatieschaal***	Sedatieschaal****	Agitatieschaal*****	Agitatieschaal*****
Bijwerkingen	Registratie van bijwerkingen tijdens de eerste 3 min	BD, HF: frequente evaluatie tijdens eerste uur; Controle van medisch dossier, tot minstens 1 week na spoedopname	Registratie van bijwerkingen; Controle van medisch dossier tot 90 dagen na spoedopname	Regelmatige bewaking van vitale parameters gedurende 1ste uur	Registratie van bijwerkingen; Continue bewaking van vitale parameters & O ₂ -saturatie met frequente registratie tot 1 uur nadat adequate sedatie werd bereikt; Ecg (12 afl.) binnen 30 min na adequate sedatie	Registratie van bijwerkingen; Continue bewaking van vitale parameters & O ₂ -saturatie met frequente registratie tot 1 uur nadat adequate sedatie werd bereikt; Ecg (12 afl.) binnen 30 min na adequate sedatie

TABEL 2 Gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) met droperidol i.v.

	Van Leeuwen e.a. (1977)	Thomas e.a. (1992)	Rosen e.a. (1997)	Richards e.a. (1998)	Knott e.a. (2006)
Noodzaak van bijkomende ingrijp- medicatie	Eén dosis van droperidol doeltreffend bij 68%, versus placebo 14%	Eén dosis van droperidol doeltreffend bij 89%, versus haloperidol 75%	Eén dosis van droperidol doeltreffend bij 87%, versus placebo 52%	Eén dosis van droperidol doeltreffend bij 92%, versus lorazepam 60%	

D = droperidol; H = haloperidol; M = midazolam; L = lorazepam; Plc = placebo; BD = bloeddruk; HF = hartfrequentie.
 *Dosisaanpassing voor D, L & M naargelang lichaamsgewicht.
 **'Combativeness Scale'; 5-puntsschaal (1-5; 1 = gewelddadige agitatie, volledige fixatie en continu toezicht vereist; 5 = geen agitatie, geen toezicht vereist, of patiënt slaapt).
 ***Agitatie-schaal: 5-puntsschaal (1-5; 1 = geen agitatie; 5 = gewelddadige agitatie, continu toezicht vereist).
 ****Sedatie-schaal: 6-puntsschaal (1-6; 1 = diepe slaap; 6 = combattief, gewelddadig, onhandelbaar).
 *****Agitatie-schaal: 6-puntsschaal (0-5; 0 = slaap; 5 = zeer geagiteerd en gewelddadig; sedatie als primaire uitkomstmaat, score ≤ 2).

werden bij één patiënt (6%), na toediening van haloperidol, gerapporteerd: een acute dystonie, optredend 18 uur na behandeling.

In de studie van Thomas e.a. (1992) was droperidol doeltreffender dan haloperidol, met een grotere afname van agitatie (gemeten met de 'Combativeness Scale') na 10, 15 en 30 min ($p = 0,03$). Eenmalige toediening van droperidol was doeltreffend (klinische inschatting na 30 min) bij 85% van de patiënten; voor haloperidol betrof dit 76%. Acute dystonie werd gerapporteerd bij één patiënt (5%), behandeld met haloperidol. Hypotensie ($\leq 90/60$ mmHg) deed zich voor bij 4 patiënten (15%) behandeld met droperidol en bij 2 patiënten (10%) behandeld met haloperidol. Bij geen enkele patiënt veroorzaakte deze hypotensie aanhoudende ongemakken.

Droperidol versus ziprasidon of midazolam In de studie van Martel e.a. (2005) waren droperidol en midazolam doeltreffender dan ziprasidon bij evaluatie na 15 min, met een doeltreffende sedatie (score ≤ 0 op de 'Altered Mental Status Scale') bij respectievelijk 60, 69 en 39% van patiënten ($p = 0,01$). Na 30 min was dit verschil niet langer significant: doeltreffende sedatie bij respectievelijk 88, 77 en 70%.

Na behandeling met midazolam was de behoefte aan extra sedatie (over de totale studieperiode, op basis van klinische inschatting) 50%. Voor droperidol was dit 10%, voor ziprasidon 20%. Ademhalingsdepressie (daling aan het einde van de ademteug (end tidal) van $\text{PaCO}_2 > 10$ mmHg (1,33

kPa) of van de O_2 -saturatie $\leq 90\%$) deed zich voor bij 40% van patiënten behandeld met droperidol; voor midazolam was dit 50%, voor ziprasidon 57%. Zuurstoftherapie (via een neusbril) werd opgestart bij respectievelijk 4 (8%), 10 (21%) en 7 (15%) patiënten. Acathisie deed zich voor bij 1 patiënt (2%), behandeld met droperidol. Voor ziprasidon betrof dit 4 patiënten (9%). Er werden geen hartritme-stoornissen vastgesteld.

Droperidol versus midazolam versus droperidol-midazolam In de studie van Isbister e.a. (2010) werd de primaire uitkomstmaat gedefinieerd als de tijd tussen het begin en einde van het incident; dat wil zeggen: patiënt is gefixeerd, gesedeerd of motorisch rustig, verbale dreiging is verminderd of niet langer aanwezig en het veiligheidsteam dient niet langer aanwezig te zijn. Deze tijd varieerde nauwelijks voor de verschillende interventies: bij gebruik van droperidol 20 min, bij midazolam 24 min en bij combinatie droperidol-midazolam 25 min. Droperidol veroorzaakte sedatie na 20 min bij 73% van patiënten. Voor midazolam en de combinatie droperidol-midazolam was dit respectievelijk 52 en 79%.

Bijkomende ingrijpmedicatie (op basis van klinische inschatting) was vereist bij 33% van patiënten behandeld met droperidol. Voor midazolam en droperidol-midazolam was dit respectievelijk 62 en 41%. In vergelijking met midazolam in mono- of combinatietherapie veroorzaakte droperidol een meer voorspelbare en minder diepe sedatie.

Bijwerkingen deden zich voor bij 5 patiënten (17%) behandeld met midazolam in monotherapie: luchtwegobstructie ($n = 1$), O_2 -desaturatie met hypotensie ($n = 1$) en O_2 -desaturatie ($n = 3$). Combinatietherapie veroorzaakte hypotensie bij 1 patiënt (3%). Een abnormale QT_c -waarde werd vastgesteld bij 2/31 patiënten (6%) behandeld met droperidol. Voor midazolam en de combinatie droperidol-midazolam was dit respectievelijk 2/29 (7%) en 4/29 (14%). Geen vergelijking kon worden gemaakt met een electrocardiogram dat vervaardigd was voor aanvang van de studie.

Droperidol intraveneus

Droperidol versus placebo In het onderzoek van Van Leeuwen e.a. (1977) was droperidol doeltreffender dan placebo: 68% (versus 14%; ($p < 0,001$)) van patiënten had geen bijkomende ingrijpmedicatie nodig. Inschatting hiervan gebeurde na 3 min en was louter klinisch. Geen bijwerkingen werden gerapporteerd.

In het onderzoek van Rosen e.a. (1997) was droperidol doeltreffender dan placebo: 87% (versus 52%; $p = 0,01$) van patiënten had geen bijkomende ingrijpmedicatie (klinische inschatting) nodig. Na 5 min was er in de droperidolgroep een vermindering met 42% van agitatie (gemeten met agitatieschaal) versus 24% in de placebogroep ($p = 0,05$). Na 10 min was dit 71 versus 30% ($p < 0,001$). Eén patiënt (4%) behandeld met droperidol kreeg acathisie. Geen verdere bijwerkingen werden gerapporteerd.

Droperidol versus haloperidol In het onderzoek van Thomas e.a. (1992) was eenmalige toediening van droperidol doeltreffend (klinische inschatting na 30 min) bij 89% van de patiënten; eenmalige toediening van haloperidol was doeltreffend bij 75%. Er was een trend van snellere doeltreffendheid bij behandeling met droperidol. Hypotensie werd gerapporteerd bij één patiënt (17%) behandeld met haloperidol.

Droperidol versus lorazepam In het onderzoek van Richards e.a. (1998) was droperidol doel-

treffender (volgens klinische inschatting of score op sedatieschaal < 4) dan lorazepam: 92% (versus 60%) van patiënten had na 30 min geen bijkomende ingrijpmedicatie nodig. Droperidol veroorzaakte een betere controle van agitatie (gemeten met sedatieschaal) na 10, 15, 30 en 60 min ($p < 0,001$). Geen bijwerkingen wat betrof vitale parameters werden gerapporteerd. Dystonie werd gerapporteerd bij één patiënt (1%), behandeld met droperidol.

Droperidol versus midazolam In het onderzoek van Knott e.a. (2006) was de gemiddelde tijd tot sedatie 8 min voor droperidol en 6,5 min voor midazolam. Na 5 min was sedatie (gemeten met agitatieschaal) bereikt bij respectievelijk 17 en 45%: midazolam was daarmee statistisch significant ($p < 0,001$) doeltreffender. Na 10 min was dit 53 en 55%. Na 20 min was sedatie bereikt bij 75-80% van de patiënten (schatting op basis van kaplan-meiercurve).

Bijwerkingen werden gerapporteerd bij 13% van patiënten behandeld met droperidol en bij 15% van patiënten behandeld met midazolam: hypoxie (bij droperidol 4% en bij midazolam 5%), noodzaak zuurstoftherapie (midazolam 4%), hypotensie (bij droperidol 4% en bij midazolam 5%), bradycardie (droperidol 1%), dystonie (droperidol 4%). Geen verschillen werden vastgesteld voor vitale parameters bij registratie na 30 en 60 min. Ecg-data waren beschikbaar voor 108 patiënten. De gemiddelde QT_c voor droperidol was 436 ms (uitersten: 352-516), voor midazolam 425 ms (382-507). Een QT_c van 500 ms werd vastgesteld bij 1 patiënt (2%) behandeld met droperidol en bij 2 patiënten (4%) behandeld met midazolam.

DISCUSSIE

Effectiviteit droperidol

De doeltreffendheid en de veiligheid van droperidol in de behandeling van acute agitatie werden geëvalueerd in 8 gerandomiseerde gecontroleerde studies; 7 studies waren dubbelblind, 1 was

open. Twee studies vergeleken droperidol met placebo. In de overige studies werd droperidol vergeleken met benzodiazepines (midazolam of lorazepam), antipsychotica (haloperidol of ziprasidon) of combinatiebehandeling (droperidol-midazolam). In totaal 352 patiënten kregen droperidol toegediend, van wie 120 i.m. en 232 i.v. De snelheid van resorptie bij i.m. gebruik benadert die bij i.v. gebruik (Chambers & Druss 1999; Cressman e.a. 1973; Richards & Schneir 2003). Het lijkt dan ook gewettigd de resultaten van droperidol i.v. als indirecte evidentie te beschouwen voor droperidol i.m.

Ons overzichtsartikel verschilt aanzienlijk van de cochrane review (Rathbone e.a. 2004). Het onderwerp van deze review was psychotische agitatie. Studies over agitatie als gevolg van middelengebruik of medische aandoeningen werden niet geselecteerd en conclusies werden getrokken op basis van 2 studies waarin 30 patiënten behandeld werden met droperidol (Resnick & Burton 1984; Van Leeuwen e.a. 1977). Ons systematisch literatuuroverzicht verschilt eveneens van het recente overzichtsartikel van Bak e.a. (2011). Wat betreft droperidol werden door deze auteurs enkel gegevens uit de cochrane review (Rathbone e.a. 2004) en de studies van Martel e.a. (2005) en van Knott e.a. (2006) besproken.

In de geselecteerde studies was eenmalige toediening van droperidol afdoende bij 64 tot 92% van patiënten, binnen maximaal 30 min na toediening. Er was een trend van sneller effect wanneer droperidol vergeleken werd met haloperidol, ziprasidon en lorazepam. Midazolam leek even snel (tot iets sneller) doeltreffend: door de korte werkingsduur van midazolam was echter op korte termijn meer bijkomende ingrijpmedicatie nodig. In vergelijking met midazolam veroorzaakte droperidol een meer voorspelbare en minder diepe sedatie. De korte werkingsduur van droperidol maakte snelle herevaluatie mogelijk: in het onderzoek van Isbister e.a. (2010) was het merendeel van patiënten na 3 uur opnieuw aanspreekbaar. Gegevens over een vergelijking van droperidol met de combinatie haloperidol-lorazepam of haloperidol-promethazine zijn niet beschikbaar.

Bijwerkingen en veiligheid

In de geselecteerde studies was het aantal gerapporteerde bijwerkingen in de totale studiepopulatie laag: acute dystonie (4), acathisie (1), hypotensie (7), ademhalingsdepressie/hypoxie (23; slechts 4 patiënten dienden met zuurstoftherapie via een neusbril behandeld te worden). Bij één patiënt werd een ritmestoornis (bradycardie) vastgesteld. In slechts twee studies werd een ecg vervaardigd: daarbij werden QT-afwijkingen vastgesteld bij 2/31 en 1/52 patiënten (Isbister e.a. 2010; Knott e.a. 2006). Er was geen informatie beschikbaar over het QT-interval voor de toediening van droperidol; daardoor zijn uitspraken over een al dan niet causaal verband niet mogelijk. De QT-afwijkingen leidden niet tot ritmestoornissen. Gezien de beperkte evaluatie van cardiale bijwerkingen bieden de geselecteerde studies weinig gegevens over de cardiale veiligheid. Sinds de black box warning van de FDA zijn cardiale bijwerkingen (in het bijzonder QT-verlenging en torsades de pointes) het onderwerp geweest van meerdere reviews (bijv. Kao e.a. 2003; Habib & Gan 2008; Halloran & Barash 2010).

Samenvattend: er is evidentie voor een samenhang (tijdsgebonden en dosisafhankelijk) van droperidolgebruik met QT-verlenging, maar niet voor ritmestoornissen of ernstige cardiale bijwerkingen. Een beperking van deze literatuur is dat het onderzoek vooral betrekking heeft op droperidol in lagere dosis ter behandeling van postoperatieve nausea. In een grootschalige retrospectieve studie (Chase & Biros 2002) werden het gebruik en de veiligheid van droperidol (gebruikt als analgeticum, anti-emeticum en ingrijpmedicatie) geëvalueerd bij patiënten op een spoedafdeling (n = 883). Het betrof patiënten met een hoog risico (hoofdtrauma, epilepsie, intoxicatie met cocaïne of alcohol). Eén patiënt, opgenomen wegens een cocaïne-intoxicatie, kreeg een epileptisch insult en een hartstilstand 12 uur na toediening van droperidol.

Beperkingen en validiteit

Beperkingen van de geselecteerde trials zijn vooral methodologisch van aard en betreffen o.a. kleine patiëntenaantallen en onduidelijke of afwezige definitie van primaire en secundaire uitkomstmaten. Verder werd de doeltreffendheid vaak louter klinisch ingeschat, was er een grote diversiteit van gebruikte meetinstrumenten en tijdstip van afname en waren uitkomstmaten meer gericht op sedatie dan op coöperatie. Ten slotte was de evaluatie van bijwerkingen weinig gesystemiseerd en kortdurend. In de geselecteerde trials werd sedatie vaak niet als bijwerking geëvalueerd. Wanneer dat wel gebeurde, betrof dit enkel gemiddelde scores in de studiepopulatie en zonder vermelding van duur. Idealiter zou tijdens een trial naar de behandeling van acute agitatie zowel agitatie als sedatie in kaart moeten worden gebracht met als uitkomstmaat onder andere de afwezigheid van agitatie zonder sedatie. Denk daarbij bijvoorbeeld aan een sedatieschaalscore van 3 en een score op de 'Altered Mental State' van 0.

De ecologische validiteit van de geselecteerde trials is groot. Het merendeel van de trials is uitgevoerd op spoedafdelingen, zonder *informed consent*-procedure, met weinig restrictieve inclusie- en exclusiecriteria. De onderliggende stoornissen beperken zich niet tot enkel ernstige psychiatrische stoornissen, de (co)morbiditeit met middelengebonden stoornissen en somatische stoornissen is hoog. Het risico op selectiebias is dus beperkt en de patiëntenpopulatie lijkt een doorsnee van patiënten zoals die zich in Vlaamse afdelingen voor spoedeisende psychiatrische hulp aanmelden en bij wie i.m. ingrijpmedicatie wordt toegediend.

Alternatieven

De evidentie van droperidol i.m. dient afgewogen te worden tegen die van alternatieven zoals geformuleerd in richtlijnen en algoritmes: haloperidol, lorazepam, SGA's en de combinatie haloperidol-promethazine. Tot voor kort was de evidentie voor haloperidol en lorazepam beperkt (De

Fruyt & Demyttenaere 2004). Dankzij de TREC-studies (van *Tranquilização Rápida-Ensaio Clínico*) is deze evidentie aanzienlijk uitgebreid (Huf e.a. 2009). Het aantal patiënten in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek blootgesteld aan droperidol, haloperidol of lorazepam (i.m./i.v.) is op het moment van schrijven van eenzelfde orde van grootte. Droperidol onderscheidt zich van haloperidol en lorazepam door een hogere/snellere doeltreffendheid, korte werkingsduur en bewezen doeltreffendheid/veiligheid bij patiënten met comorbiditeit.

De evidentie voor SGA's (aripiprazol, olanzapine) is gebaseerd op een klein aantal studies met grote patiëntenpopulaties en stringente studieopzet. In tegenstelling tot die van de droperidolonderzoeken is de ecologische validiteit van deze studies beperkt. Dit is een gevolg van onder meer de toepassing van *informed consent* procedure, het onderzoeken buiten de setting van een spoedgevallendienst, minder 'oncontroleerbare' agitatie en weinig comorbiditeit. Uitzondering hierop zijn de positieve resultaten van olanzapine in één van de TREC-studies (Belgamwar & Fenton 2005; Citrome 2007).

De evidentie voor de combinatie haloperidol-promethazine is gebaseerd op grootschalige, methodologisch goed uitgevoerde studies met grote ecologische validiteit (Huf e.a. 2009). Deze combinatiebehandeling is zeer doeltreffend: sedatie na 20 min bij 67-72%, na 30 min bij 95%. In vergelijking met droperidol is er een langere werkingsduur: 75% van de patiënten was nog steeds in slaap 4 uur na toediening (Huf e.a. 2009). De studiepopulatie betrof patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis en weinig comorbiditeit van middelengebonden stoornissen. Zowel haloperidol- als promethazinegebruik gaat samen met QT-verlenging, evenwel zonder duidelijke klinische relevantie (Mackin 2008; Owczuk e.a. 2009).

CONCLUSIE

De doeltreffendheid van droperidol i.m. lijkt vergelijkbaar met die van o.a. haloperidol, loraze-

pam, olanzapine en combinatiebehandelingen (haloperidol met lorazepam of met promethazine). Specifieke voordelen zijn de snelle en kortdurende werking en bewezen doeltreffendheid bij populaties met medische (co)morbiditeit. In de geselecteerde studies werden geen klinisch relevante cardiale bijwerkingen gerapporteerd. In tegenstelling tot de black box warning van de FDA lijken gegevens uit systematisch literatuuronderzoek en retrospectieve studie geruuststellend. Daarom menen wij dat ook droperidol een plaats heeft in het arsenaal van acute ingrijpmedicatie.

De ideale ingrijpmedicatie bestaat voorlopig niet. Het beste kan men een gecontextualiseerde keuze maken, waarbij men rekening houdt met toestandsbeeld en (co)morbiditeit, bewezen doeltreffendheid en veiligheid, farmacokinetische eigenschappen, klinische ervaring, beschikbaarheid van middelen en organisatie van de dienst (De Fruyt & Demyttenaere 2004). Verder onderzoek lijkt gewenst, met aandacht voor een goede studieopzet, met onder andere uniform gebruik van meetinstrumenten, aandacht voor zowel agitatie als sedatie en een systematische inschatting van bijwerkingen.

literatuur

- Bak M, van Os J, Marcelis M. Acute ingrijpmedicatie; literatuuroverzicht en aanbevelingen. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 727-37.
- 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.
- Chambers RA, Druss BG. Droperidol: efficacy and side effects in psychiatric emergencies. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 664-7.
- Chase PB, Biros MH. A retrospective review of the use and safety of droperidol in a large, high-risk, inner-city emergency department patient population. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1402-10.
- Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1876-85.
- Cressman WA, Plostnieks J, Johnson PC. Absorption, metabolism and excretion of droperidol by human subjects following intramuscular and intravenous administration. *Anesthesiology* 1973; 38: 363-9.
- De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the treatment of behavioral disturbances. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 243-9.
- Habib AS, Gan TJ. Pro: The Food and Drug Administration Black box warning on droperidol is not justified. *Anesth Analg* 2008; 106: 1414-7.
- Halloran K, Barash PG. Inside the black box: current policies and concerns with the United States Food and Drug Administration's highest drug safety warning system. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 423-7.
- Huf G, Alexander J, Allen MH, Raveendran NS. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD005146.
- Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, Bryant JL, Downes MA. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM study. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 392-401.
- Kao LW, Kirk MA, Evers SJ, Rosenfeld SH. Droperidol, QT prolongation, and sudden death: what is the evidence? *Ann Emerg Med* 2003; 41: 546-58.
- 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.
- Leeuwen AM van, Molders J, Sterkmans P, Mielants P, Martens C, Toussaint C, e.a. Droperidol in acutely agitated patients: a double blind placebo-controlled study. *J Nerv Mental Dis* 1977; 164: 280-3.
- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 (Suppl 1): 3-14.
- 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.
- Oele BL. Psychofarmacotherapie. In: Achilles RA, Beerthuis RJ, van Ewijk WM, red. *Handboek spoedeisende psychiatrie*, 2de editie. Amsterdam: Benecke; 2011. p. 189-201.
- Owczuk R, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, Wujtewicz MA, Sawicka W, Drogoszewska B, e.a. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia* 2009; 64: 609-14.
- Rathbone JJ, Mandriota-Carpenter SJ, Cure SJ. Droperidol for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD002830.
- Resnick M, Burton BT. Droperidol versus haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 298-9.

- Richards JR, Schneir AB. Droperidol in the emergency department: is it safe? *J Emerg Med* 2003; 24: 441-7.
- 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.
- Rosen CL, Ratliff AF, Wolfe RE, Branney SW, Roe EJ, Pons PT. The efficacy of intravenous droperidol in the prehospital setting. *J Emerg Med* 1997; 15: 13-7.
- Thomas H, Schwartz E, Petrilli R. Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 407-13.
- Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 2010; 32: 403-25.

AUTEURS

LIES BUDIARTO, psychiater in opleiding; thans: psychiater, Psychiatrisch Ziekenhuis H. Familie, Kortrijk.

JÜRGEN DE FRUYT, psychiater, diensthoofd van de Eenheid voor Psychiatrische Spoed Interventie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Brugge.

Correspondentieadres: Jürgen De Fruyt, Eenheid voor Psychiatrische Spoed Interventie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Ruddershove 10, 8000 Brugge, België.

E-mail: jurgendefruyt@skynet.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-7-2013.

SUMMARY

Droperidol for the treatment of acutely agitated patients: still an option – L. Budiharto, J. De Fruyt –

BACKGROUND In Flemish emergency psychiatry droperidol is still an option for the treatment of agitation. However, its efficacy and safety are contested.

AIM To find out whether the continuing use of droperidol to treat agitation is justified on scientific grounds.

METHOD Randomised controlled trials of droperidol (intramuscular or intravenous) were traced via a systematic search of the literature. These data were supplemented with a description of the drug's most important pharmacological properties and a survey of the literature on cardiac side-effects and of the place accorded to droperidol in some guidelines.

RESULTS The efficacy and safety of droperidol (IM/IV) were studied in 8 randomised controlled trials: 352 patients treated with droperidol. Droperidol was compared with benzodiazepines, antipsychotics and combination treatment. A single injection of droperidol was successful in 64-92% of patients. Droperidol tended to act faster and be more effective than haloperidol and lorazepam. There were very few side-effects. No clinically important cardiac side-effects were reported; this is also in keeping with evidence revealed in systematic reviews on the subject. The ecological validity of the trials was high.

CONCLUSION In spite of a decline in the popularity of droperidol in most guidelines, the drug still seems to play a valuable role in the treatment of the agitated patient. Because it acts rapidly over a short period of time and is safe to use in patients with high (co)morbidity, it is still in favour with many health professionals.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)3, 183-192]

KEY WORDS acute agitation, droperidol, emergency psychiatry, rapid tranquillisation