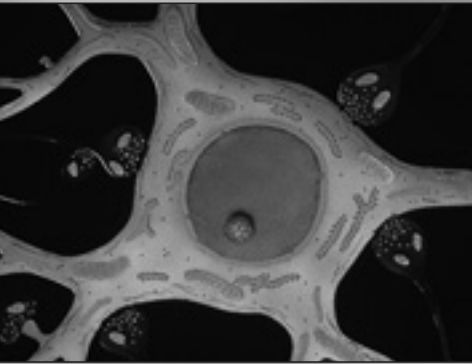


Supplement bij Neuron 2005; Vol 10 (Nr3)



# Nieuwe concepten bij de behandeling van psychotische agitatie

V Dubois

# Inleiding

In de wetenschappelijke literatuur vinden we tal van definities van agitatie die in feite zeer uiteenlopende klinische situaties dekken. In dit artikel hebben we het vooral over agitatie bij volwassenen met psychotische symptomen die dringend worden opgenomen, meestal op de spoedgevallendienst, waarbij we ons zullen concentreren op de evolutie van de eerste 24 tot 48 uur. Naast de agitatie kunnen die patiënten ook agressief gedrag vertonen. Die patiënten werken niet mee met de zorgverstrekker.

Lange tijd is het de gewoonte geweest geneesmiddelen toe te dienen om de patiënt snel te kalmeren. Dat werd gedaan met een “snelle neuroleptisatie”, een “psychotolyse” en een “scheikundige dwangbuis”. Men gebruikte daarvoor hoge doses neuroleptica (NL) in monotherapie of (meestal) in combinatie (“cocktail”). Het blijft belangrijk geagiteerde patiënten snel te kalmeren (1), maar nu heeft de behandeling vooral tot doel snel een betere medewerking van de patiënt te verkrijgen teneinde een klinisch en paraklinisch onderzoek mogelijk te maken (1) om zo een diagnose te kunnen stellen en een behandeling te kunnen geven, en snel een therapeutische alliantie met de patiënt te smeden (2). In dat kader is snelle toediening van tranquillizers veeleer een van de vele middelen waarvan gebruik wordt gemaakt om de therapeutische relatie te herstellen. Dit artikel handelt vooral

over de medicamenteuze behandeling van agitatie, maar we zullen ook de nadruk leggen op andere factoren die de medewerking van de patiënt kunnen verbeteren.

Bij de behandeling van een psychotische agitatie op de spoedgevallendienst stuit men op tal van problemen. Volgens Currier (3) zou men daarbij immers rekening moeten houden met verschillende elementen zoals een snelle controle van gevaarlijk, agressief en gewelddadig gedrag, therapeutische beschouwingen op korte, middellange en lange termijn, en de noodzakelijke differentiatie tussen sedatieve effecten en anti-psychotische werking van de medicatie. In het begin kan een zekere sedatie wenselijk zijn, maar daarna zal die eerder een negatieve weerslag hebben op de levenskwaliteit van de patiënt.

Dankzij gegevens over de werking van de nieuwe

antipsychotica (bijvoorbeeld 4) kan agitatie nu anders worden aangepakt.

## Symptomatologie

Vooraleer in te gaan op psychotische agitatie, willen we er toch eerst aan herinneren dat een toestand van agitatie niet noodzakelijk een agressief gedrag of psychotische symptomen omvat. Die drie dimensies, agitatie, agressiviteit en psychose-toestand, kunnen elkaar uiteraard overlappen, maar moeten toch apart worden beschouwd (2).

**Tabel 1** beschrijft de symptomatologie van de drie dimensies.

Agitatie moet worden onderscheiden van akathisie, een frequent acuut extrapiramideaal effect dat optreedt bij patiënten die met dopamineantagonisten worden behandeld. De patiënten klagen dan van het zeer onaangename gevoel dat ze niet ter plaatse kunnen blijven, van een inwendige zenuwachtigheid en een onbedwingbare behoefte om bewegingen te maken.

## Evaluatie

Evaluatie van de verschillende dimensies van agitatie blijft een zeer complex probleem. Niet alleen omvat agitatie een groot aantal symptomen, maar bovendien wordt op de spoedgevallendienst vaak niet voldaan aan de voorwaarden voor een correcte en gestandaardiseerde evaluatie. Toch kunnen sommige elementen helpen. De ernst van de agitatie kan verschillen. Men kan de agitatie met een gestandaardiseerde schaal klasseren naargelang de ernst (lichte, matige, ernstige) (**Tabel 2**).

Het kan ook interessant zijn de agressiviteit te meten. Daarvoor bestaan er verschillende schalen (**Tabel 3**).

**Tabel 1: Symptomatologie van agitatie, agressiviteit en psychose.**

Agitatie	Agressiviteit	Psychose
Opwinding	Vijandigheid	Wantrouwen
Overgevoeligheid	Niet meewerken	Hallucinaties
Reactiviteit	Impulsiviteit	Desorganisatie
Spanning	Geweld	Wanen
Zelfmoordpoging	Intrusie	Euforie
Desoriëntatie	Prikkelbaarheid	Grootheidswaan
Angst		
Rondlopen		
Ontremming		
Motorische hyperactiviteit		

**Tabel 2: Acute arousal scale**  
(gebaseerd op “Patient Arousal Rating Scale, Fremantle Hospital & Health service) (5).

Grade of arousal	Severity and symptoms of arousal
5	Highly aroused, violent towards self, others or property
4	Highly aroused and possibly distressed or fearful
3	Moderately aroused, agitated, becoming more vocal & unreasonable or hostile
2	Mildly aroused, pacing, still willing to talk reasonably
1	Settled, minimal agitation
0	Asleep or unconscious (= not assessable)

Die schaal is niet gevalideerd in het Nederlands. Daarom geven we hem in de oorspronkelijke taal weer. De term “arousal” kan worden vertaald door een dimensie die verschillende elementen omvat zoals gespannen, zenuwachtig, rumoerig, geagiteerd, angstig, ontremd en geagiteerd zijn en verbale en lichamelijke bedreigingen uiten.

**Tabel 3: Evaluatie van het risico van agressiviteit (6).**

Overt Aggression Scale (OAS)
Historical, Clinical and Risk Management 20-item Scale (HCR-20)
Immediate Risk Assessment Questionnaire (I-RAQ)
Extended Risk Assessment Questionnaire (E-RAQ)

**Tabel 4: Kalmerend effect van de verschillende antagonismen.**

H <sub>1</sub> -antagonisme:	sedatie, algemene psychomotorische vertraging
D <sub>2</sub> -antagonisme:	katalepsie, incisie, motorische vertraging
α <sub>1</sub> -antagonisme:	psycholepsie, hypotensie
GABA-binding:	sedatie, anxiolyse, amnesie
5HT <sub>2a</sub> -antagonisme:	antiagressief en antimanisch effect

Wat de evaluatie van het risico van optreden van de verschillende dimensies van agitatie betreft, beschrijven Castle en Alderton (5) risicofactoren van optreden van agressiviteit bij patiënten met psychotische symptomen. Die factoren zijn:

- jonge man,
- psychopathische trekken, verleden van gerechtelijke problemen,
- verwardheid, schedeltrauma,
- alcoholintoxicatie,
- abusius van psychoactieve stoffen,
- betrekkingsswanen, auditieve hallucinaties,
- antecedenten van geweld en agressiviteit.

Antecedenten van agressief en gewelddadig gedrag zijn waarschijnlijk de beste predictor van agressiviteit. Maar in de klinische realiteit komen we die risicofactoren meestal pas te weten na de feiten.

## Farmacologische gegevens

Bij de farmacologische behandeling van psychotische agitatie lijkt het ons zeer belangrijk de affiniteit van de geneesmiddelen te kennen voor de verschillende receptoren die meespelen in de pathofysiologie van agitatie. Dat is nuttig als men een bepaald klinisch effect nastreeft eerder dan een ander en biedt ook de mogelijkheid over te gaan tot een gedifferentieerde psychofarmacologische aanpak van psychotische agitatie. Als we het kalmerende effect van de gebruikte geneesmiddelen bekijken, zien we dat er belangrijke verschillen kunnen zijn (**Tabel 4**).

**Tabel 5: Kalmerend effect in de tijd van de verschillende antagonismen.**

	<b>Zeer korte termijn</b>	<b>Korte termijn</b>	<b>Middellange en lange termijn</b>
D <sub>2</sub>	Katalepsie	Incisie	Incisie
H <sub>1</sub>	Sedatie	Sedatie	Sedatie
5HT <sub>2a</sub>	Antimanisch effect? Antiagressief?	Antiagressief en antimanisch effect	Antiagressief en antimanisch effect, effect op de affectieve, negatieve en cognitieve symptomen van de psychose
α <sub>1</sub>	Hypotensie, psycholepsie	Psycholepsie	Psycholepsie potentieert de incisiviteit
GABA	Sedatie, anxiolyse	Anxiolyse, amnesie	Anxiolyse, amnesie

**Tabel 6: Centrale bijwerkingen van anticholinergica.**

Akineton®:	interne agitatie, verwardheid, psychotische symptomen, hallucinogene, euforiserend en/of sociaal stimulerend effect. Bij risicopatiënten zoals jonge schizofrenen en multi-drugsverslaafden is abusius mogelijk.
Kemadrin®:	duizeligheid, verwardheid en hallucinaties.
Disipal®:	verwardheid, hallucinaties. Gezien een licht psychotroop effect kan afhankelijkheid niet worden uitgesloten.

**Tabel 7: In-vitrobinding van een aantal sedatieve NL.**

<b>Merknaam</b>	<b>D<sub>2</sub></b>	<b>α<sub>1</sub></b>	<b>H<sub>1</sub></b>	<b>Achol</b>
Frenactil	0,35	6,5	5.000	2.200
DHBP	0,8	1,0	3.000	5.000
Haldol	1,2	7	4.000	4.000
Dipiperon	124	0,5	> 80	20
Neuleptil	3,9	0,5	9,5	> 2.500
Trilafon	3,9	23	2,0	> 2.500
Nozinan	7,9	0,1	0,3	23
Melleril	16	0,2	2,6	5
Chloorpromazine	18	0,09	0,4	9
Prazine	99	0,03	0,04	2
Fluanxol	5,9	1,2	22	425

**Tabel 8: Ex-vivobinding van AP aan receptoren (bij proefdieren) (8).**

	<b>Risperidone (RIS)</b>	<b>Clozapine (CLZ)</b>	<b>Olanzapine (OLZ)</b>	<b>Quetiapine (QUE)</b>
5HT <sub>2a</sub>	++++	++	++++	+/-
5HT <sub>2c</sub>	-	++	+++	+
D <sub>2</sub>	++	+	+++	+/-
α <sub>1</sub>	++	+++	++	+/-
Achol	0	+	++	-
H <sub>1</sub>	+++*	+++	++++	++

\* = de H<sub>1</sub>-affiniteit van risperidone is 10-maal hoger voor dierlijke receptoren dan voor humane receptoren.

**Tabel 9: Gebruik van AP bij psychotische agitatie samen met andere klinische symptomen (3).**

<b>Klinische symptomen</b>	<b>AP</b>	<b>NL</b>	<b>BZD</b>
COPD	98,0%	88,2%	20,0%
Mentale retardatie	96,1%	84,3%	72,5%
Schedeltrauma	98,0%	80,4%	43,1%
<i>Sedative on board</i>	80,4%	78,4%	9,8%
Kwetsbare bejaarde	88,2%	64,3%	30,4%
Tardieve dyskinesie	98,0%	21,6%	98,0%
EPS	92,2%	27,5%	100,0%

**Tabel 5** toont de belangrijkste klinische effecten van de verschillende antagonisten in de tijd.

De anticholinergica die nog vaak worden gebruikt in combinatie met neuroleptica, hebben via hun effect op het centrale zenuwstelsel een nefast effect op de agitatie (**Tabel 6**).

Men dient dus een onderscheid te maken tussen de kalmerende werking en de incisieve werking van het geneesmiddel. Zo mag bij een psychotische agitatie de doeltreffendheid van een product niet worden teruggebracht tot zijn sedatieve werking, ook al wordt op korte termijn inderdaad gestreefd naar een dergelijke werking. Een te lange sedatie kan immers de incisieve werking van een behandeling maskeren, terwijl dat toch de belangrijkste doelstelling bij de behandeling van psychosen is. Bovendien bestaat er een verschil tussen niet-specifieke en specifieke sedatie. Aspecifieke sedatie verwijst naar sluimering en slaperigheid, terwijl specifieke sedatie verwijst naar psychomotorische inhibitie bij geagiteerde, opgewonden en agressieve patiënten. Aspecifieke sedatie is doorgaans toe te schrijven aan de centrale anti-H<sub>1</sub>-histaminerge, anti- $\alpha$ 1-adrenerge en anticholinerge (antimuscarinerge) effecten van bepaalde klassieke neuroleptica. De specifieke sedatie met neuroleptica zou gemedieerd worden door antagonisme van de centrale D<sub>2</sub>-dopaminerge receptoren (7).

Zowel benzodiazepines (BDZ) als NL en de anti-psychotica van de nieuwe generatie (AP) hebben kalmerende effecten. BDZ hebben meer sedatieve en anxiolytische eigenschappen. NL veroorzaken een algemene motorische en psychische vertraging en sommige hebben een duidelijke sedatieve werking. **Tabel 7** geeft de in-vitrobinding van een aantal sedatieve NL aan de verschillende receptoren weer.

AP hebben doorgaans een beter effect op de negatieve, affectieve en cognitieve symptomen en zijn veiliger (ze veroorzaken significant minder extrapiramideel syndroom en tardieve dyskinesie) dan de NL, veroorzaken minder psychomotorische vertraging, maar hebben anti-agressieve en antimanische eigenschappen. **Tabel 8** geeft het ex-vivobindingsprofiel van de AP weer.

## Farmacologische behandeling van psychotische agitatie: NL of AP?

In 1999 heeft de *American Association for Emergency Psychiatry* (AAEP) een studie uitgevoerd in verschillende diensten voor psychiatrische spoedgevallen verspreid over de Verenigde Staten. De studie leert dat 72% van de hoofden van de centra AP aanraadt bij een psychotische agitatie. AP worden ook aanbevolen als de patiënt nog een andere klinische aandoening vertoont (3) (**Tabel 9**).

De argumenten die volgens Feifel (9) pleiten voor het gebruik van AP bij de acute farmacologische behandeling van psychotische agitatie zijn hierna weergegeven.

### Gunstig effect op de positieve symptomen

Sommige studies over de acute fase van de behandeling van psychotische agitatie hebben duidelijk aangetoond dat CLZ (10, 11) en RIS (12-15) een beter effect hebben op de positieve symptomen dan haloperidol (HAL). Andere studies hebben aangetoond dat OLZ (16-18) en QUE (19, 20) de symptomen even goed verbeteren als HAL. Volgens twee van de drie studies die OLZ en RIS hebben vergeleken, had RIS een beter effect op de positieve symptomen (21, 22). In de derde studie werd geen significant verschil vastgesteld tussen beide producten (23).

### Gunstige effecten op de vijandigheid en de agitatie

Meerdere studies hebben aangetoond dat RIS (24, 25) en CLZ (26) de vijandigheid bij een psychotische toestand beter onder controle brengen dan HAL en de andere klassieke NL. Dat effect blijkt los te staan van het incisieve effect van die geneesmiddelen (9).

### Snelheid van werking

Er zijn onvoldoende vergelijkende gegevens over de snelheid van werking van de verschillende AP. In een studie waarin CLZ werd vergeleken met

RIS, is aangetoond dat de antipsychotische werking sneller intreedt met RIS (27). Feifel et al (28) hebben aangetoond dat de dosering van RIS veiliger kon worden verhoogd tot de therapeutische dosis binnen 24 uur na opname van een patiënt in de acute fase. RIS werd bovendien goed verdragen. Een even snelle verhoging van de dosis van quetiapine werd minder goed verdragen (9).

### Veiligheid

AP hebben een gunstig effect na een tot twee weken, hoewel dan nog niet het volle effect is bereikt (23). Toch wordt aangeraden het effect van de behandeling na 10 dagen te evalueren (9). Het is duidelijk dat AP minder EPS veroorzaken dan NL (23). Maar ook de AP kunnen bijwerkingen veroorzaken. CLZ kan de speekselsecretie verhogen en orthostatische hypotensie en urinaire stoornissen veroorzaken (9). RIS kan akathisie veroorzaken (22). OLZ kan een droge mond en slaperigheid veroorzaken. En QUE kan slaperigheid en orthostatische hypotensie veroorzaken (9).

Die argumenten zijn bijzonder belangrijk bij de acute aanpak van psychotische agitatie, maar er moet ook rekening worden gehouden met verschillende punten betreffende de toekomst op middellange en lange termijn.

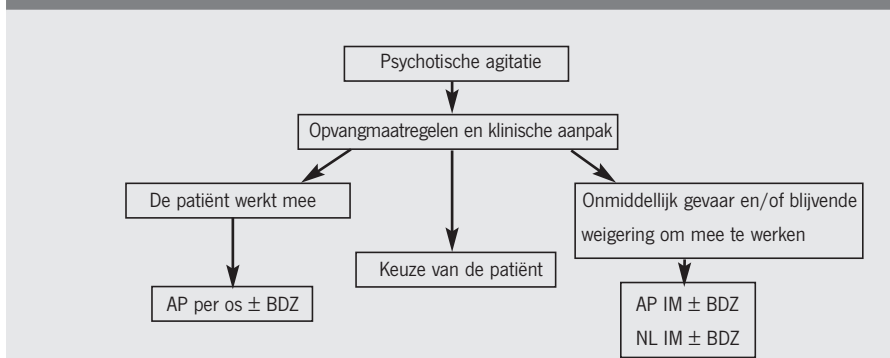
### Effect op de negatieve symptomen

CLZ (29), OLZ (17, 18) en RIS (12, 30) hebben alle drie een beter effect dan HAL op de negatieve symptomen van schizofrenie. Vergelijkende studies hebben aangetoond dat QUE een even goed effect heeft op de negatieve symptomen als HAL. Een andere studie heeft aangetoond dat RIS een sterker effect had dan OLZ op een van de twee schalen waarmee het effect op de negatieve symptomen werd gemeten. Volgens twee andere studies was er geen verschil in doeltreffendheid (9).

### Effect op de cognitieve stoornissen

De klassieke NL hebben een beperkt effect op de cognitieve stoornissen bij schizofrenie. De AP daarentegen zijn wel doeltreffend. De beschikbare gegevens

Figuur 1: Nieuw therapeutisch beleid.



laten uitschijnen dat die doeltreffendheid verschilt van het ene product tot het andere (31). CLZ verbetert de aandacht en de verbale expressie. RIS heeft een positief effect op het geheugen, de executieve functies en de aandacht. OLZ ten slotte verbetert het verbale leren, het geheugen en de executieve functies (9).

Om de paragraaf over de keuze van een bepaald NL of AP bij de behandeling van psychotische agitatie te beëindigen, citeren we Allen et al (32) die aan 52 psychiaters werkzaam op een spoedgevallendienst hebben gevraagd of de patiënten volgens hun een bepaalde voorkeur hebben. Blijkbaar geven de patiënten ruim de voorkeur aan BDZ en AP boven droperidol en NL.

## Wijze van toediening

Er bestaan nu tal van richtlijnen die aanraden zo weinig mogelijk gebruik te maken van IM injecteerbare vormen (bijvoorbeeld 1, 5, 32). Allen (32) heeft aan experts gevraagd welke toedieningsweg zij verkiezen bij gedragsurgenties als er van een bepaald geneesmiddel een orale en een parenterale vorm bestaat. De voorkeur gaat blijkbaar uit naar de vloeibare orale vormen en de smelttabletten en naar intramusculaire toediening. De klassieke orale vorm werkt te traag en riskeert bovendien niet te worden ingenomen door geagiteerde patiënten (terug uitspuwen, "cheeking").

Bij een potentieel gewelddadige patiënt raden experts aan zich zo weinig agressief mogelijk op te stellen (kalm blijven, voorstellen om te eten en te drinken, hulp aanbieden) en een peroraal geneesmiddel toe te dienen vooraleer een intrusievere houding aan te nemen. Dat houdt het minste risico van geweld en van negatieve gevolgen op lange termijn

in. Als dat niet volstaat om voldoende medewerking vanwege de patiënt te verkrijgen, raden de experts aan zich stevig en beslist op te stellen bij het toedienen van het perorale geneesmiddel. Die eerste twee stappen hangen af van het scholingsniveau en de ervaring die de arts en zijn team hebben opgebouwd betreffende de aanpak van geagiteerde psychotische patiënten. Als dat alles nog niet volstaat, stellen de experts voor een intramusculaire toediening te geven of de patiënt te isoleren en vast te binden. Ze raden echter niet aan de patiënt alleen te laten. Dat verhoogt het risico van geweld en van een slechte ervaring. De experts vinden "vastbinden" gewettigd als er gevaar bestaat voor zelfmoord en/of agressief gedrag ten opzichte van anderen. Vastbinden is bovendien soms aangewezen in expertisesituaties, als de patiënt riskeert weg te lopen voor het klinisch onderzoek. Vastbinden wordt helemaal niet aangewezen geacht in de volgende situaties: een patiënt met antecedenten van geweld maar die nu geen risico vertoont, onvoldoende personeel om de patiënt te bewaken als hij niet geïsoleerd is, een patiënt die vrijwillig werd opgenomen en de dienst plots wil verlaten, en beschouwingen van organisatorische aard zoals de wil om een zekere wanorde te vermijden (iets wat onvermijdelijk het geval zal zijn met geagiteerde patiënten). 47% van de experts overweegt intrusieve maatregelen (IM, vastbinden, isolatie) in slechts 1 tot 5% van de gevallen in hun klinische praktijk op de spoedgevallendienst en 32% in 6 tot 20% van de situaties. Dat betekent dat in hun studie meer dan 80% van de patiënten zonder intrusieve maatregelen wordt behandeld. Wat de redenen betreft waarom minder gebruik wordt gemaakt van IM-vormen, vermelden de experts het risico van bijwerkingen, het lichamelijke en psychologische trauma van een geforceerde injectie, het risico van besmetting met geïnfecteerde naalden, het effect op de

therapietrouw op lange termijn en het schadelijke effect op de arts-patiëntrelatie.

De voordelen van een IM-vorm in een spoedsituatie zijn vooral de verzekerde absorptie en de snelle werking. Over het algemeen wint men immers 30 minuten en soms meer in vergelijking met de orale vorm. Het gebeurt bovendien ook dat sommige patiënten die gewoon zijn aan een behandeling met klassieke NL, een injectie vragen.

Wij vinden dat IM-toediening aangewezen is als de patiënt een onmiddellijk gevaar vormt voor zichzelf en/of voor anderen of als hij weigert mee te werken nadat meerdere malen adequate maatregelen werden genomen om hem op te vangen en een vrijwillige behandeling werd voorgesteld. Die adequate maatregelen moeten worden uitgewerkt voor urgentieteams en een specifieke opleiding verdient stelling aanbeveling. IM-toediening kan ook worden overwogen als de patiënt dat zelf vraagt.

## Een nieuw therapeutisch beleid?

Schrik van de patiënt, de gewoontes van het verzorgingsteam, het gemak van de behandeling op de dienst en een tekort aan opgeleid personeel mogen niet de enige parameters zijn die de keuze van de behandeling bepalen. Zoals al werd gezegd, moet de voorkeur uitgaan naar orale toediening van de medicatie. Zo nodig en afhankelijk van de mate van agitatie van de patiënt kunnen tijdelijk BDZ worden voorgeschreven. Als er gevaar dreigt en de patiënt blijft weigeren om mee te werken en soms ook als hij het zelf vraagt, moet IM-toediening worden verkozen, al dan niet samen met BDZ gedurende 1 tot 2 dagen. **Figuur 1** vat dat therapeutisch beleid schematisch samen.

Dat therapeutisch beleid wordt geschraagd door meerdere gegevens. Er bestaan meerdere studies (waaronder enkele gerandomiseerde studies) bij stoornissen met psychotische symptomen. Het beste bewijsmateriaal betreft vooral manische episoden. Alle AP werden uitgetest in die situaties. Argumenten voor het gebruik van BDZ in combinatie met AP zijn het sterkere effect op de symptomen van overstimulatie, de snellere werking, de lagere

Tabel 10: Producten en doses die in hyperacute situaties worden gegeven (33-46).

Studie	Gebruikt product (vergelijkend product)	Gebruikte instrumenten	Belangrijkste resultaten
Currier et al (2004)	RIS 2mg (vloeibaar concentraat) + 2mg LOR (per os) (HAL IM 5mg + LOR IM 2mg)	PANSS ( <i>Acute Agitation Scale</i> ) + CGI + <i>Overt Aggression Scale</i> + <i>Simpson-Angus Scale</i> + <i>Sedation Scale</i>	RIS + LOR even doeltreffend als HAL IM + LOR IM Minder sedatie met RIS
Klotz et al (2003)	ZIPRA IM 20mg (IM klassieke sedativa: 86% van de patiënten kreeg HAL en/of LOR)	<i>Behavioural Activity Rating Scale</i>	Significante verbetering in de ZIPRA-groep ( $p < 0,01$ na 15, 45 en 120 minuten) en even doeltreffend als de klassieke behandeling
Gharabawi et al (2003)	RIS 2mg (vloeibaar) + LOR 2mg (per os) (HAL IM 5mg + LOR IM 2mg.)	PANSS ( <i>Acute-Agitation Scale</i> ) + OAS	RIS + LOR even doeltreffend als HAL IM + LOR IM Minder sedatie en minder slaap in de RIS-groep
Baker et al (2003)	Snelle verhoging dosis tot OLZ 40mg (per os) (dag 1, 2), tot 30mg (dag 3, 4), 5-20mg (dag 5 en verder) (gewone klinische praktijk OLZ 10mg + tot 4mg LOR (dag 1, 2), + tot 2mg LOR (dag 3, 4), 5-20mg OLZ (na dag 4))	PANSS-EC	Snelle verhoging dosis doeltreffender dan gebruikelijke klinische praktijk ( $p = 0,006$ )
Beijman et al (2002)	RIS 2-6mg p.o. per dag + LOR 2,5mg p.o. (coöperatief) RIS 2-6mg p.o. per dag + LOR 4mg p.o. (niet-coöperatief) (ZUCLOP 20-50mg p.o. per dag + LOR 2,5mg p.o.) (coöperatief) (ZUCLOP 75mg IM (max. 1 inj in 48 uur)) (niet-coöperatief)	PANSS <i>aggression</i>	RIS + LOR even doeltreffend als ZUCLOP + LOR IM Minder sedatie en parkinsonisme in de RIS-groep
Veser et al (2002)	RIS 2mg (per os) + LOR 2mg IM (HAL per os 5mg + LOR IM 2mg) (Placebo per os + LOR IM 2mg)	PANSS ( <i>Acute-Agitation Scale</i> )	Significante verbetering in de RIS-groep na 30 en 90 minuten. Significante verbetering in de andere groepen pas na 90 minuten
Kinon et al (2002)	OLZ 10-20mg/dag p.o. + LOR tot 12mg/ dag p.o. of IM) (HAL 10-20mg/dag p.o. + LOR tot 12mg/ dag p.o. of IM)	PANSS ( <i>Acute-Agitation Scale</i> )	OLZ + LOR even doeltreffend als HAL + LOR, maar sneller effect
Simpson et al (2002)	RIS 2mg (per os) + LOR IM 2mg (HAL 5mg per os + LOR IM 2mg) (Placebo per os + LOR IM 2mg)	PANSS ( <i>Acute-Agitation Scale</i> ) + PANSS <i>positive</i>	RIS per os + LOR IM doeltreffender dan de andere geneesmiddelen
Pajonk et al (2002)	RIS $5,8 \pm 1,3$ mg/dag (geen vergelijking met een ander product)	PANSS + CGI-S + CGI-I	RIS doeltreffend bij de behandeling van acute psychotische agitatie
Baciu & Braendle (2002)	RIS 2,0 tot 3,1mg + BDZ (per os) (geen vergelijking met een ander product)	CGI +7 item-BPRS	RIS doeltreffend bij de behandeling van acute psychotische agitatie
Currier & Simpson (2001)	RIS 2mg (drinkbare oplossing) + LOR 2mg (per os) (HAL IM 5mg + LOR IM 2mg)	PANSS ( <i>Acute-Agitation Scale</i> ) + CGI	RIS + LOR even doeltreffend als HAL IM + LOR IM. Geen significant verschil in veiligheid tussen de twee groepen (1 patiënt in de IM-groep heeft een acute dystonie ontwikkeld)
Wright et al (2000)	OLZ IM 2,5, 5, 7,5, 10mg/inj (HAL IM 7,5mg) (Placebo IM)	PANSS-EC	OLZ IM 5-10mg en HAL IM 7,5mg doeltreffender dan OLZ IM 2,5mg. Minder acute dystonie, EPS en anticholinerge effecten in de groep OLZ IM dan in de groep HAL IM
Meehan et al (2000)	hoogstens 3 injecties OLZ IM van 10mg/inj (HAL 7.5mg/inj). (Placebo IM)	PANSS-EC	OLZ IM doeltreffender dan HAL IM na 15, 30 en 45 minuten. Minder acute dystonie, EPS en anticholinerge effecten in de groep OLZ IM dan in de groep HAL IM
Feifel et al (2000)	Snelle verhoging dosis RIS tot 6mg/dag (11 patiënten) + LOR 1,7mg (gemiddelde dosis, 5 patiënten) of FLUO 20mg (1 patiënt)	Observatie + bloeddruk	RIS is doeltreffend en kan zonder risico worden gegeven bij de behandeling van patiënten met acute symptomen

ZIPRA=Ziprasidon; LOR=Lorazepam; ZUCLOP=Zuclopenthixol; PANNS=Positive and Negative Syndrome Scale; OAS = Overt Aggression Scale; PANSS-EC: PANSS Excited Component Total Score; CGI=Clinical Global Impressions scale; CGI-BP= Clinical Global Impressions scale-Bipolar Version; CGI-S = Clinical Global Impression Severity; CGI-I = Clinical Global Impression Improvement; 7-item BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (7-item-BPRS)

incidentie van bijwerkingen van AP (doordat kleinere doses worden gegeven) en het slaapverwekkende effect (32).

**Tabel 10** toont de belangrijkste kenmerken en resultaten van studies met AP bij geagiteerde patiënten.

Als Allen et al (32) aan experts vragen welke AP zij gebruiken naargelang de medische situatie, houden de richtlijnen uiteraard rekening met de huidige kennis, d.w.z. geen OLZ, maar RIS bij diabetespatiënten of patiënten met gewichtsproblemen, QUE bij patiënten met antecedenten van EPS en TD. RIS geniet de voorkeur bij verwarde, demente patiënten, bij patiënten met mentale retardatie en bij kwetsbare bejaarden. De experts bevelen geen AP aan bij patiënten met epilepsie of hartfalen.

Zuclopenthixol (Clopixol Acutard®) tot slot neemt een aparte plaats in bij de medicamenteuze behandeling van agitatie. Clopixol Acutard® is aangewezen bij patiënten die al minstens eenmaal een IM van NL hebben gekregen en bij wie de respons op de injectie (doeltreffendheid en bijwerkingen) gedurende 30 tot 60 minuten kon worden geëvalueerd, en bij patiënten die een vorige injectie van het product goed hebben verdragen (5). Dat geneesmiddel wordt vooral gegeven voor zijn kalmerende werking die 2 tot 3 dagen kan aanhouden. Nadelen zijn echter dat de dosis tijdens die periode niet kan worden aangepast, en dat het niet wordt terugbetaald.

## Abusus van andere stoffen

Bij marginale patiënten, bij jonge mannen die een eerste episode van psychotische agitatie vertonen, en in situaties van uitgesproken geweld met paranoïde verschijnselen moet bij een episode van agitatie met psychotische symptomen steeds worden gedacht aan de mogelijkheid van abus (Dubois et al, 2003).

In de studie van Allen et al (32) raden de experts aan in die situaties eerst BDZ alleen te gebruiken, hetzij per os hetzij parenteraal. Bij abus van stimulerende middelen en/of hallucinogenen bestaat de tweede keuze uit een combinatie van een BDZ en een incisief NL.

In de Belgische context vinden wij dat BDZ niet zouden mogen worden gebruikt bij een acute alcohol-intoxicatie of een intoxicatie met BDZ. In de Amerikaanse literatuur daarentegen worden die situaties niet als contra-indicaties beschouwd.

## Referenties

- Hillard JR. Emergency treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 [suppl 1]: 57-60.
- Allen MH, Currier GW, Forster PL, Hughes D. Treatment of agitated acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(4):499-504.
- Currier GW. Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 [suppl 14]: 21-6.
- Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, Bégin S, Raskin J, Roychowdhury SM, for the Acute Setting Agitation Program (ASAP) Study Group. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 [suppl 2]: 12-6.
- Castle D, Alderton D. Management of acute arousal in psychosis. In: Castle D, Copolov D, Wykes T (Eds). *Pharmacological and psychosocial treatments in schizophrenia*. Martin Dunitz Ltd, London; 2003. p.89-102.
- McEvoy JP (2003). Guide to assessment scales in schizophrenia. Science Press Ltd, London.
- Floris M, Lecompte D, De Nayer A, Mallet L, Mertens C, Vandendriessche F, Detraux J. Sédation, aptitude à la conduite et médication antipsychotique. *Neurone* 2002; 7(7): 1-16 [suppl].
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):57-73.
- Feifel D. Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 61[Suppl. 14]: 27-32.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT Jr. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(1):20-6.
- Fitton A, Heel RC. Clozapine. A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990;40(5):722-47.
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(1):25-40.
- Iskedjian M, Hux M, Remington GJ. The Canadian experience with risperidone for the treatment of schizophrenia: an overview. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23(4):229-39.
- Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):538-46.
- McEvoy JP. Efficacy of risperidone on positive features of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55 [Suppl]:18-21.
- Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, et al. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(2):125-37.
- Fulton B, Goa KL. Olanzapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997;53:281-98.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457-465.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35(1):51-68.
- Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;42(4):233-46.
- Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):765-74.
- Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):658-63.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):407-18.
- Czobor P, Volavka J, Meibach RC. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol* 1995;15(4):243-9.
- Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(6):395-402.
- Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, Lee S, Torigoe F, Schulz SC. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23(4):607-11.
- Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):499-504.
- Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry* 2000;61(12):909-11.
- Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, Charney D. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(1):88-93.
- Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1994;55 [Suppl]:22-8.
- Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25(2):233-55.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med Special Report* 2001:1-90.
- Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):386-94.
- Klotz SG, Preval H, Southard R, Francis A. Injectable ziprasidone in the psychiatric emergency service. Poster presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22, 2003; San Francisco, California, USA.
- Gharabawi G, Turkoz I, Pandina G. Emergency treatment of acute agitation in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: oral risperidone + lorazepam versus IM haloperidol + lorazepam. Poster presented at the 9th ICOSR, Colorado Springs, USA, March 29-April 2, 2003.
- Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):342-8.
- Bejeman S, Tollenaar J, Hovens J, Dries P, Loonen A. Risperidone with lorazepam versus zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry. A prospective naturalistic study. Poster presented at the 15th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Barcelona, Spain, October 5-9, 2002.
- Veser FH, Zealberg JJ, Veser BD, McMullan J, Zhu Y, Gharabawi G. Oral risperidone in the management of agitated behaviors in emergency settings. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology 15th Annual Meeting, October 5-9, 2002, Barcelona, Spain.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Rotelli MD, Wang L. The efficacy of olanzapine and adjunctive lorazepam, as needed, to treat acute behavioral agitation in schizophrenia. Poster presented at the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), June 23-27, 2002, Montreal, Canada.
- Simpson GM, Morein JD, Reyes-Harde M, Gharabawi G. Approaches for the management of acute psychotic agitation: the current controversy over the use of IM vs oral medication. Poster presented at the 11th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, February 24-March 1, 2002, Davos, Switzerland.
- Pajonk FG, Riedler T, Schreiner A, Wiedemann K. Effectiveness of risperidone (Risperdal®) in highly agitated schizophrenic patients. Poster presented at the 15th ECNP Congress, October 5-9, 2002, Barcelona, Spain.
- Baciu D, Braendle D. Risperidone plus benzodiazepines is an effective and well tolerated treatment for acute psychotic patients. Poster presented at the 15th ECNP Congress, October 5-9, 2002, Barcelona, Spain.
- 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.
- Wright P, Birkett M, Meehan K, David S, Brook S, Breier A. A double-blind dose response study comparing intramuscular olanzapine, haloperidol, and placebo in acutely agitated schizophrenic patients. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 9-13, 2000, Munich, Germany.
- Meehan K, Birkett M, Wright P, David S, Brook S, Breier A. A double-blind study of intramuscular olanzapine, haloperidol and placebo in acutely agitated schizophrenia patients. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 9-13, 2000, Munich, Germany.
- Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry* 2000;61(12):909-11.

