

Droperidol bij agressie of agitatie ten gevolge van psychose

Referentie

Khokhar MA, Rathbone J. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 12.
DOI: 10.1002/14651858.CD002830.pub3

Duiding

Siska Desplenter^{1,2}, Chris Bervoets¹, Gert Laekeman², ¹Z.org KU Leuven, UPC KU Leuven; ²Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect van droperidol in vergelijking met placebo of andere behandelingen om acuut verstoord gedrag onder controle te krijgen en psychotische symptomen te reduceren bij psychotische patiënten?

Achtergrond

Wanneer zorgverleners met een geagiteerde of agressieve psychotische patiënt geconfronteerd worden, moeten ze in de eerste plaats proberen om via verbale de-escalatietechnieken een veilige zorgomgeving te creëren (1). Het is echter niet altijd mogelijk om patiënten verbaal tot kalmte aan te zetten en dan kan het nodig zijn om een efficiënt en snelwerkend kalmerend middel intramusculair of intraveneus toe te dienen. Verschillende geneesmiddelen, zoals de dopamine-inhibitor droperidol, komen hiervoor in aanmerking. Uit angst voor het risico van QT-verlenging is deze molecuule echter in onbruik geraakt (2,3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Schizophrenia Group's Register (resultaat van systematisch zoeken in AMED, BIOSIS, CINAHL, Embase, MEDLINE, PsycINFO, PubMed en studieregisters; handmatig zoeken in de literatuur, raadplegen van grijze literatuur en syllabi van congressen; zonder restrictie voor taal, publicatiedatum of publicatiestatus)
- raadplegen van de referentielijsten en contacteren van de eerste auteurs van de geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- 6 gerandomiseerde gecontroleerde studies, uitgevoerd op een spoedafdeling (N=2), een psychiatrische intensieve zorgeenheid (N=1), een spoeddienst en psychiatrische crisisopvang (N=1), een niet nader omschreven ziekenhuisdienst (N=2), waarbij patiënten wegens acuut verstoord gedrag droperidol (5 tot 10 mg, intramusculair of intraveneus) (N=5), haloperidol (5 tot 10 mg, intramusculair) (N=2), olanzapine (5 mg, intraveneus) (N=1), midazolam (5 mg, intraveneus) (N=1) of placebo (intraveneus) toegediend kregen; 3 studies includeerden >100 patiënten; 4 van de 6 studies duurden minder dan 2 uur; één studie 24 uur en één studie 30 dagen.

Bestudeerde populatie

- 733 patiënten met een acuut verstoord, agressief, geagiteerd gedrag secundair aan een psychotische aandoening zoals schizofrenie, een schizo-affectieve aandoening, een affectieve

aandoening van het gemengde type, de manische fase van een bipolaire aandoening of een korte psychotische periode.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - patiënt is gekalmeerd of slaapt binnen 30 minuten
 - agressie of een nieuwe episode van agressie binnen een opvolgperiode van 24 uur
 - ernstige ongewenste effecten binnen een opvolgperiode van 24 uur
- secundaire uitkomstmaten:
 - patiënt is gekalmeerd of slaapt na 30 minuten; tijd tot wanneer patiënt gekalmeerd is of slaapt
 - specifieke gedragsvariabelen zoals zelfverwonding (inclusief zelfmoord), verwonding van anderen, agressie
 - globale status, zoals algemene verbetering, gebruik van bijkomende medicatie, aanvaarden van behandeling, herstel, noodzaak van dwangmaatregelen
 - ongewenste effecten, inclusief overlijden
 - hospitalisatieduur, heropname
 - mentale status
 - studie-uitval
 - tevredenheid met en aanvaarding van de behandeling
 - levenskwaliteit
 - kosten
- meta-analyse volgens fixed effects model.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - alleen voor de primaire uitkomstmaat ‘patiënt is gekalmeerd of slaapt binnen 30 minuten’ waren er resultaten in de verschillende studies beschikbaar
 - droperidol (5 mg IV) was effectiever dan placebo (RR 1,18 met 95% BI van 1,05 tot 1,31; N=1 met n=227; GRADE hoog); er was geen verschil tussen droperidol (5 mg of 10 mg IM) en haloperidol (5 mg of 10 mg IM) (N=1 met n=228; GRADE hoog), tussen droperidol (5 mg IV) en midazolam (5 mg IV) (N=1 met n=153; GRADE hoog) en tussen droperidol (5 mg IV) en olanzapine (5 mg IV) (N=1 met n=221; GRADE hoog)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - er was minder gebruik van bijkomende medicatie binnen de 60 minuten na initiële succesvolle sedatie tot ontslag uit de spoedopname met droperidol dan met placebo (RR 0,55 met 95% BI van 0,36 tot 0,85; N=1 met n=227; GRADE hoog); er was geen verschil in ongewenste cardiovasculaire en respiratoire effecten en mogelijkheid tot ziekenhuisontslag tussen droperidol en placebo
 - er was minder gebruik van bijkomende medicatie binnen de 60 minuten na initiële succesvolle sedatie tot ontslag uit de spoedopname met droperidol in vergelijking met haloperidol (RR 0,37 met 95% BI van 0,16 tot 0,90; N=2 met n=255; GRADE hoog), alsook in vergelijking met olanzapine (RR 0,56 met 95% BI van 0,36 tot 0,87; N=1 met n=221; GRADE hoog) maar niet in vergelijking met midazolam (N=1 met n=153)
 - er was geen verschil in ongewenste cardiovasculaire en respiratoire effecten tussen droperidol en haloperidol (N=1 met n=228), tussen droperidol en midazolam (N=1 met n=153) en tussen droperidol en olanzapine (N=1 met n=221).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ondanks het feit dat er slechts zes studies geïncludeerd konden worden deze toch evidentie van hoge kwaliteit opleveren om te stellen dat droperidol effectief is en gebruikt kan worden bij patiënten met sterk verstoord en agressief gedrag als gevolg van psychose.

Financiering van de studie

Interne bronnen:

- Academic Unit of Psychiatry, University of Leeds, UK;
- Said Business School, University of Oxford, UK.

Externe bron:

- NHS National R&D Programme on Forensic Mental Health, UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten aanwezig.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review werd op een correcte manier uitgevoerd. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar relevante artikels uit een bestaande databank die op haar beurt op een systematische manier de literatuur over het onderwerp tot december 2015 had bijgehouden. Wegens het beperkte aantal studies was het niet mogelijk om met een **funnel plot** publicatiebias op te sporen. De evaluatie van de methodologische kwaliteit en de data-extractie van de geïncludeerde studies gebeurde hoofdzakelijk door één auteur. Alle studies waren gerandomiseerd uitgevoerd maar in 3 studies was **concealment of allocation** niet duidelijk beschreven. De meeste studies verliepen dubbelblind. Voor de meeste resultaten van de meta-analyses was er dan ook een laag risico van **bias**. Bij sommige uitkomsten moest men de GRADE wel verlagen wegens onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen) en ‘surrogaat’ eindpunten. Deze eindpunten kwamen immers niet volledig overeen met de vooraf bepaalde eindpunten van de reviewers. De auteurs hadden op voorhand een zeer uitgebreide lijst van (vooral secundaire) eindpunten opgesteld. Voor sommige eindpunten, zoals levenskwaliteit en kosteneffectiviteit, konden geen resultaten in de geïncludeerde studies teruggevonden worden. Bij de verwerking van de gegevens hielden de auteurs rekening met niet normaal verdeelde data. Heterogeniteit speelde een minder belangrijke rol omdat men zich voor de meeste meta-analyses baseerde op één studie. Daarom kozen de auteurs ook voor het **fixed effects model**.

Interpretatie van de resultaten

De sederende werking van droperidol versus placebo is op een consistente manier aangetoond voor zowel de primaire (sedatie binnen de 30 minuten) als secundaire uitkomstmaten. Naast het feit dat er minder extra medicatie nodig was binnen de 60 minuten na sedatie, zag men ook dat er na 10 minuten (RR 1,36 met 95% BI van 1,08 tot 1,71) en na 60 minuten (RR 1,09 met 95% BI van 1,00 tot 1,18) meer sedatie bereikt werd met droperidol dan met placebo. Patiënten behandeld met droperidol werden ook sneller rustig of vielen sneller in slaap (gemiddeld verschil -46,50 minuten met 95% BI van -86,83 tot -6,17). Belangrijk voor de praktijk is ook dat men in vergelijking met placebo geen verschil vond in ongewenste effecten. Hierbij moeten we er wel op wijzen dat deze conclusie gebaseerd is op studies met zeer korte follow-up bij een beperkt aantal patiënten.

Eigenaardig is dat de auteurs ‘duidelijk’ meer sedatie binnen 30 minuten vermelden met droperidol dan met haloperidol terwijl dat resultaat statistisch niet significant blijkt te zijn. Wel was er minder extra medicatie nodig met droperidol dan met haloperidol binnen 60 minuten na initiële sedatie. Hetzelfde geldt wanneer men droperidol vergeleek met olanzapine maar niet met midazolam. Met midazolam waren in vergelijking met haloperidol significant meer patiënten gesedeerd of in slaap na 5 minuten (RR 0,37 met 95% BI van 0,21 tot 0,64), een verschil dat na 10 minuten echter verdwenen was. In een studie die droperidol vergeleek met haloperidol, voegde men aan de initiële medicatie

ook midazolam toe in respectievelijk 6% en 2% van de gevallen (4). Het is echter weinig waarschijnlijk dat dit de resultaten beïnvloed heeft. Bij vergelijkingen met midazolam moet gewezen worden op het feit dat midazolam een benzodiazepine is waarbij de maximale plasmaspiegel binnen 5 minuten na IV-toediening wordt bereikt en de eliminatie halfwaardetijd varieert tussen 1,5 en 2,5 uur. Midazolam geeft een snelle sedatie maar werkt niet op de psychose (5). De meerwaarde van het toevoegen van midazolam aan haloperidol of droperidol om sneller een sederend effect te bekomen is aangetoond in twee RCT's (4,6) die geïncludeerd zijn in een recente systematische review en meta-analyse (7). Als primaire uitkomstmaat onderzochten deze reviewers echter het sederend effect van verschillende farmacologische interventies binnen een tijdspanne van twee uur na toediening bij een heterogene groep van geagiteerde en agressieve psychiatrische patiënten en patiënten met middelenmisbruik. Patiënten met agitatie of agressie ten gevolge van misbruik van alcohol of drugs werden in de huidige review van de Cochrane Collaboration uitgesloten.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse kan op basis van 6 geïncludeerde RCT's van matige tot sterke methodologische kwaliteit aantonen dat de parenterale toediening van droperidol in vergelijking met placebo, haloperidol, olanzapine en midazolam, effectief en veilig is om psychotische patiënten met agressie of agitatie binnen 30 minuten te kalmeren en te sederen.

Voor de praktijk

In contact met een geagiteerde of agressieve psychotische patiënt is het in de eerste plaats belangrijk om een rustige en veilige zorgomgeving te creëren via verbale de-escalatietechnieken. De ethische code verbiedt om een patiënt te injecteren tegen wil en dank. In uitzonderlijke omstandigheden, waarbij snelle sedatie noodzakelijk is om de veiligheid van de patiënt en zijn omgeving te bekomen, is het toedienen van medicatie via injectie echter noodzakelijk. Hierbij worden antipsychotica zoals haloperidol en olanzapine aanbevolen. Indien de patiënt geïsoleerd moet worden kan intramusculair lorazepam aan de antipsychotische medicatie toegevoegd worden (1). De hoger beschreven systematische review en meta-analyse toont aan dat er voldoende bewijskracht bestaat voor het gebruik van droperidol als acute ingrijpmedicatie voor geagiteerd of agressief gedrag bij psychotische patiënten. Uit deze studie is ook gebleken dat er voor deze indicatie op korte termijn geen verschil in (ernstige) ongewenste effecten bestaat tussen droperidol enerzijds en haloperidol, olanzapine en midazolam anderzijds. De voorliggende evidentie is een goed vertrekpunt voor de hernieuwde evaluatie van droperidol in klinische richtlijnen voor acute interventies bij agitatie en agressief gedrag.

Referenties

1. Acute psychose. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 23/11/2011. Laatste update: 24/08/2017. Ebpracticenet geraadpleegd op 27/06/2019.
2. Droperidol. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI september 2019.
3. Rédaction Prescrire. Dropéridol : risques cardiaques graves. Rev Prescrire 2013;33:187.
4. Calver L, Drinkwater V, Gupta R, et al. Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2015;206:223-8. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.150227
5. Midazolam. Informatarium Medicamentorum. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), 2019:1306-9.
6. Taylor DM, Yap CY, Knott JC, et al. Midazolam-droperidol, droperidol, or olanzapine for acute agitation: a randomized clinical trial. Ann Emerg Med 2017;69:318-26.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.07.033
7. Bak M, Weltens I, Bervoets C, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: a systematic review and meta-analysis. Eur Psychiatry 2019;57:78-100. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.014