

Haloperidol og promethazin ved psykotisk aggression

LEDER

Gesche Jürgens &
Jeanett Østerby Bauer

Ugeskr Læger
2017;179:V69167

Agitation er en alvorlig tilstand, som er karakteriseret ved øget motorisk og verbal aktivitet, iritabilitet, manglende samarbejdsevne og risiko for udadreagerende og muligvis aggressiv adfærd. Agitation kan optræde ved psykisk sygdom, men også ved deliri og intoksikation [1]. Farmakologisk intervention er ofte nødvendig, særligt når der indgår aggressiv adfærd, som medfører risiko for patient og personale [2].

Randomiserede, kontrollerede studier (RCT) af farmakologiske interventioner er i sagens natur vanskelige at udføre. Behandlingsvejledninger bygger derfor i ikke ubetydelig grad på ekspertkonsensus [1, 2]. I et nyligt opdateret Cochranereview [3] undersøgte man effekten af intramuskulær brug af haloperidol plus promethazin (HAL + PROM) til behandling af psykotisk aggression. HAL + PROM sammenlignes med en række andre behandlinger, herunder monoterapi med HAL og olanzapin. På basis af seks RCT'er gennemført på psykiatriske akutmodtagelser i Brasilien og Indien (n = 1.367) konkluderes det, at HAL + PROM er effektivt og sikkert. Studierne inkluderer en heterogen patientpopulation med psykoseinduceret aggression på baggrund af skizofreni, mani, depression, misbrug, delirium og »andre diagnoser«. De primære *outcomes* var: »rolig eller sovende efter 30 minutter«, »behov for fiksering« og »bivirkninger inden for 24 timer«.

HAL, som er et førstegenerationsantipsykotikum (FGA) med ringe sederende effekt, har længe været anvendt til behandling af agitation både i psykiatrisk og somatisk regi. Effekten er veldokumenteret. Den lave pris, muligheden for parenteral anvendelse samt en beskeden antikolinerg effekt sammenlignet med andre FGA er blandt de faktorer, der taler for HAL. Behandling med HAL medfører imidlertid høj risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) og er derfor blevet nedprioriteret til fordel for andengenerationsantipsykotika. Ofte anbefales det at kombinere HAL med det antikolinerge orfenadrin (ORF), som forebygger EPS, men jo også øger risikoen for uønskede antikolinerge effekter. HAL kombineret med PROM, som er et antihistamin med både antikolinerg og sederende effekt, virker derfor som et oplagt alternativ til HAL + ORF. Reviewet viser da også, at signifikant flere deltagere er rolige efter 30 minutter ved kombinationsbehandlingen HAL + PROM end efter behandling med HAL alene (n = 316; relativ risiko (RR): 0,65; 95% konfidens-interval (KI): 0,49-0,87). Ligeledes ses der signifikant færre tilfælde med EPS

(n = 316; RR: 0,35; 95% KI: 0,14-0,88) og i særdeleshed akut dystoni (n = 316; RR: 0,05; 95% KI 0,00-0,76) [1]. Den beroligende effekt af kombinationsbehandlingen kan måle sig med effekten af olanzapin (n = 300; RR: 0,60; 95% KI: 0,22-1,61) men indebærer fortsat en højere risiko for udviklingen af EPS (n = 416; RR: 1,76; 95% KI: 1,12-2,77).

Det bør erindres, at PROM farmakologisk set er et antipsykotikum om end med svag dopaminreceptorblokerende effekt og i lighed med andre antipsykotika er associeret med QTc-forlængelse og neuroleptikasyndrom. Risikoen for en dynamisk interaktion med HAL er derfor nærliggende. Det lille antal deltagere, der indgår i de relevante sammenligninger (n = 60), samt den korte observationsperiode, reviewet operer med, kan ikke give nogen relevant information om størrelsen af denne risiko. Desuden metaboliseres PROM i leveren af enzymet CYP2D6, som hæmmes af HAL's metabolitter [4].

De talrige interventioner, det til tider lille antal af deltagere pr. intervention og populationens heterogenitet vanskeliggør fortolkningen af reviewets resultater. Farmakologiske interventioner er ikke ens uanset bagvedliggende årsag. Antipsykotika er f.eks. ikke førstevalg ved misbrugsudløst psykotisk tilstand, og forskelle i effekt og tolerabilitet kan ikke udelukkes. Ligeledes er det uklart, om fund fra indiske og brasilianske studier kan overføres til danske forhold. Anvendes der f.eks. systematisk deeskalering forud for den farmakologiske behandling? Dette kunne medføre en betydelig skævvridning af effektmålene [5]. Reviewet giver ikke anledning til en opprioritering af HAL til behandling af psykotisk agitation. Den effektive forebyggelse af EPS og den bedre effekt end HAL som monoterapi gør imidlertid kombinationen med PROM interessant og værd at overveje som alternativ til »rene« antikolinergika.

LITTERATUR

1. Zeller LS, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacological treatments for agitation. *Clin Ther* 2010;32:403-25.
2. Wilson MP, Pepper D, Currier G et al. The psychopharmacology of agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:26-34.
3. Huf G, Alexander J, Gandhi P et al. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD005146.
4. Shin JG, Kane K, Flockhart DA. Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:45-52.
5. Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB et al. Verbal de-escalation of the agitated patient: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA de-escalation workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13:17-25.

KORRESPONDANCE:

Jeanett Bauer,
Psykiatrisk Center
København,
Rigshospitalet.
E-mail: jeanett.oesterby.
bauer@regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

Ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med lederen på Ugeskriftet.dk